

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Disciplina de Reumatologia

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS ASSOCIADAS AO
GLAUCOMA DE PRESSÃO NORMAL EM PACIENTES COM ESCLEROSE
SISTÊMICA**

Cecilia Victoria Agapito Tito

**Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação
em Ciências da Saúde aplicadas à Reumatologia,
Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre.**

São Paulo

2019

CECILIA VICTORIA AGAPITO TITO

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS ASSOCIADAS AO
GLAUCOMA DE PRESSÃO NORMAL EM PACIENTES COM ESCLEROSE
SISTÊMICA**

**Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde aplicadas à
Reumatologia**

Orientador: Cristiane Kayser

**Chefe do Departamento: Prof. Dra Ana Luisa Godoy Fernandes
Coordenadora do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dra. Cristiane Kayser**

São Paulo

2019

CECILIA VICTORIA AGAPITO TITO

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS ASSOCIADAS AO
GLAUCOMA DE PRESSÃO NORMAL EM PACIENTES COM ESCLEROSE
SISTÊMICA**

**Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde aplicadas à
Reumatologia**

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Augusto Paranhos Junior

Prof. Dra. Maria Carolina de Oliveira Rodrigues

Prof. Dr. Tiago Nardi Amaral

SUPLENTE:

Dr. Edgard Torres dos Reis Neto

Agapito Tito, Cecilia Victoria

Avaliação das alterações estruturais associadas ao glaucoma de pressão normal em pacientes com Esclerose Sistêmica. / Cecilia Victoria Agapito Tito - São Paulo, 2019. 104f. : il

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde aplicadas à Reumatologia.

Orientadora: : Prof. Dra. Cristiane Kayser

Título em inglês: Assessment of structural changes associated with normal-tension glaucoma in patients with Systemic Sclerosis.

1. Esclerose sistêmica 2. Glaucoma de baixa tensão 3. Tomografia de coerência óptica
4. Disco óptico 5. Células ganglionares da retina

Dedico esta tese

À **Deus** por ser meu refugio e fortaleza.

À minha orientadora, **Dra. Cristiane**, pela oportunidade, apoio e orientações em muito contribuíram para que isto fosse uma realidade, sobretudo nesta última fase.

Aos meus pais, **Luis Alberto** e **Concepcion** exemplos de dedicação e amor à família. Apesar de toda a saudade imposta pela distância, sempre me incentivaram a seguir em frente.

À meus irmãos, **José Luis**, **Luis Alberto** e **Luis Angel**, sobrinhos e tia, pela torcida e apoio imprescindíveis, mesmo a distância.

Agradecimentos

À ***Universidade Federal de São Paulo*** por ter me proporcionado a oportunidade de fazer o presente trabalho;

Às ***pacientes*** que fizeram parte deste estudo, sem as quais seria impossível a realização desta pesquisa;

Aos colegas do departamento de oftalmologia do Hospital São Paulo, em especial a ***Izabela Almeida*** e a ***Elise Taniguchi*** pelo auxílio na avaliação dos pacientes.

Aos meus colegas de grupo, ***Cíntia, Thais, Sandra e Lucas*** pelo companheirismo;

À ***Gianni Santos*** e ***Valdecir Marvulle*** pelo apoio na análise estatística;

Aos meus amigos e os novos que a universidade me deu por compartilhar momentos tristes e alegres.

Aos professores, médicos e funcionários do Departamento de Reumatologia, que sempre ajudaram da melhor forma possível;

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

“Se Deus permite alguma fraqueza em nós, não é porque nos abandona, mas é para nos fazer crescer na humildade e estar mais atentos no futuro”

Pe. Pio de Pietrelcina

SUMÁRIO

Lista de figuras	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de quadros	xi
Lista de abreviaturas e símbolos	xii
Resumo	xv
Abstract	xvii
1.INTRODUÇÃO	1
1.1 Esclerose Sistêmica.....	2
1.1.1 Marcadores para avaliação da função vascular no fenômeno de Raynaud	6
1.2 Glaucoma.....	9
1.2.1 Glaucoma de pressão normal.....	10
1.2.2 Anatomia e métodos de análise do disco óptico e da camada de fibras retinianas.....	12
1.2.3 Tomografia de coerência óptica.....	14
1.3 Manifestações oftalmológicas na esclerose sistêmica.....	16
2 JUSTIFICATIVA.....	18
3 OBJETIVOS.....	20
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	22
4.1 Desenho do estudo.....	23
4.2 Seleção de pacientes.....	23
4.3 Coleta de dado.....	24
4.3.1 Coleta de dados clínicos.....	24
4.3.2 Capilaroscopia.....	26
4.3.3 Teste de vasoreatividade.....	29
4.3.4 Avaliação oftalmológica.....	31
4.4 Análise estatística.....	37

5 RESULTADOS.....	38
5.1 Dados clínicos e demográficos.....	38
5.2 Avaliação oftalmológica.....	43
5.2.1 Correlação entre parâmetros da OCT e variáveis clínicas.....	46
6 DISCUSSÃO	56
7 CONCLUSÕES.....	63
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
9 ANEXOS.....	72
Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	73
Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	77
Anexo 3 – Protocolo de coleta de dados.....	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Capilaroscopia normal.....	28
Figura 2. Capilaroscopia alterada.....	28.
Figura 3. Aparelho de Laser Doppler imaging Moor Inc.....	29
Figura 4. O fluxo sanguíneo médio das polpas digitais foi derivado com o auxílio do aplicativo MoorLDI V5.2 software.....	30
Figura 5. Banho-maria para realização do estímulo frio.....	30
Figura 6. Imagem ilustrativa com medida da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar (μm), distribuída em quadrantes e horas do relógio (tomografia de coerência óptica, Topcon Inc).....	35
Figura 7. Medida da espessura da camada de fibras nervosas da mácula (μm), distribuída de acordo ao protocolo ETDRS map (OCT, Topcon Inc).....	35
Figura 8. Medida da espessura média da camada de células ganglionares (tomografia de coerência óptica, Topcon Inc).....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos que avaliaram o desempenho diagnóstico da OCT em diferenciar olhos glaucomatosos de saudáveis.....	15
Tabela 2. Dados clínicos e demográficos nos 40 pacientes com esclerose sistêmica.....	40
Tabela 3. Avaliação da gravidade do fenômeno de Raynaud nos 40 pacientes com ES.....	41
Tabela 4. Dados da capilaroscopia periungueal em pacientes com esclerose sistêmica (ES) e controles saudáveis.....	41
Tabela 5. Fluxo sanguíneo médio das quatro polpas digitais (FPD) antes e após estímulo frio em pacientes com esclerose sistêmica (ES) e controles saudáveis em unidades de perfusão (UP)	42
Tabela 6. Medicamentos utilizados pelos pacientes.....	42
Tabela 7. Avaliação oftalmológica nos pacientes com ES e controles	43
Tabela 8. Análise dos parâmetros da camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) e do disco óptico da tomografia de coerência óptica (OCT) nos pacientes com esclerose sistêmica (ES) e controles.....	44
Tabela 9. Comparação da espessura macular, e do complexo da camada de células ganglionares entre os pacientes ES e controles obtidos pela OCT	45
Tabela 10. Comparação das alterações oculares encontradas na ES forma cutâneo limitada e forma cutâneo difusa	46
Tabela 11. Comparação da espessura de camada de fibras nervosas retinianas (CFNR), do disco óptico entre ES forma limitada e difusa obtidas pela OCT.....	47
Tabela 12. Comparação da espessura macular e do complexo da camada de células ganglionares entre ES forma limitada e difusa obtidos pela OCT.....	48
Tabela 13. Correlação entre tempo de fenômeno de Raynaud (FRy) e tempo de doença e dados da OCT dos pacientes com ES.....	49
Tabela 14. Correlação entre variáveis de tempo de doença, tempo de FRy e dados da OCT dos pacientes com ES.....	51

Tabela 15. Correlação entre variáveis de gravidade do FRy e dados da OCT dos pacientes com ES.....	52
Tabela16. Correlação entre os parâmetros avaliados pela capilaroscopia periungueal (CPU) e camada de fibras nervosas retinianas obtidas pelo OCT nos pacientes com ES.....	53
Tabela 17. Correlação entre os parâmetros avaliados pela capilaroscopia periungueal e camada de células de fibras nervosas da mácula e complexo de células ganglionares na OCT.....	54
Tabela 18. Correlação entre o FDP avaliado pelo LDI e CNFR e aspectos do disco óptico mediante OCT em pacientes com ES.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para classificação de formas de esclerose sistêmica limitada ou precoce (LeRoy e Medsger,2001).....	3
Quadro 2. Critérios de 2013 do ACR/EULAR para classificação de ES.....	4
Quadro 3. Escore de Medsger para gravidade de FRy	24
Quadro 4. Protocolo para realização da capilaroscopia periungueal panorâmica.....	27
Quadro 5. Escala de acuidade visual para longe (Snellen).....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA	Anticorpo antinuclear
AUC	<i>Area under curve</i>
AV	Acuidade visual
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CCG	Complexo de células ganglionares
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CNO	Cabeça do nervo óptico
CPU	Capilaroscopia periungueal
CVF	Capacidade vital forçada
dB	Decibel
DMTC	Doença mista do tecido conjuntivo
DO	Disco óptico
ECO	Ecocardiograma
E/D	Escavação/disco
ES	Esclerose sistêmica
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
et al	E outros – do latim <i>et alli</i>
ETAR	<i>Endotelin A receptor</i>
ET-1	Endotelina 1
EVA	Escala visual analógica
FAN	Fator anti nuclear
FPD	Fluxo das polpas digitais
FRy	Fenômeno de Raynaud

GAA	Glaucoma de ângulo aberto
GAF	Glaucoma de ângulo fechado
GCL	Camada de células ganglionares do inglês - <i>Ganglion cell layer</i>
GNP	Glaucoma de pressão normal
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Ímunoglobulina G
IgM	Ímunoglobulina M
IPL	Camada plexiforme do inglês <i>Inner plexiform layer</i>
LASCA	<i>Laser speckle contrast analysis</i>
LDF	<i>Laser Doppler fluxometria</i>
LDI	<i>Laser Doppler imaging</i>
logMAR	<i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i>
LSCI	<i>Laser speckle contrast imaging</i>
m ²	Metro ao quadrado
MD	Desvio médio – do inglês, <i>Mean deviation</i>
NO	Oxido nítrico
NOG	Neuropatia óptica glaucomatosa
OCT	<i>Optical coherence tomography</i>
PCR	Proteína C-reativa
PSD	Desvio padrão médio – do inglês, <i>Pattern Standard Deviation</i>
PIO	Pressão intraocular
SD	<i>Scleroderma</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolucao
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPA	<i>Tissue plasminogen activator</i>
UP	Unidade de perfusão
°C	Grau Celsius
µm	Micrômetro

RESUMO

Introdução: Disfunção vascular, caracterizada por hiperreatividade vascular e ativação endotelial, representa um evento central e precoce na Esclerose Sistêmica (ES). Estudos sugerem que anormalidades vasculares estejam envolvidas na patogênese do glaucoma de pressão normal (GPN), pois o vasoespasma ocular pode induzir lesão do nervo óptico. **Objetivos:** Avaliar a presença de alterações estruturais associadas ao GPN em pacientes com ES. Adicionalmente, foram avaliadas as correlações entre os achados na avaliação oftalmológica com os dados clínicos, os parâmetros capilaroscópicos e as medidas de fluxo sanguíneo digital no *laser doppler imaging* nos pacientes com ES. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo transversal com 40 pacientes com ES (critérios do ACR/EULAR de 2013) e 23 controles saudáveis pareados para sexo e idade. Todos os participantes foram submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo acuidade visual, medição da pressão intraocular (PIO), biomicroscopia com lâmpada de fenda, gonioscopia e análise de campo visual. A espessura da camada de fibras nervosa retiniana (CFNR) peripapilar média e por setores, espessura macular global e por setores, camada de células ganglionares (GCL)+ (GCL+camada plexiforme interna [IPL]), GCL++ (RNFL+GCL+IPL) e morfologia do disco óptico foram medidas usando tomografia de coerência óptica com fonte de varredura (SS-OCT; Topcon, Tóquio, Japão). Para a avaliação da morfologia e função da microcirculação foram realizadas capilaroscopia periungueal (CPU) e a medida de fluxo sanguíneo das polpas digitais do segundo ao quinto dedo da mão não dominante pelo método do *laser Doppler imaging* (LDI). **Resultados:** Um total de 46 olhos de indivíduos normais e 80 olhos de pacientes com ES foram avaliados. A PIO média dos pacientes com ES foi de $14,65 \pm 2,98$ mmHg e de $14,74 \pm 2,64$ mmHg nos controles ($p = 0,58$). A espessura média da CFNR foi de $106,23 \pm 11,35$ μ m nos pacientes com ES e de $108,96 \pm 13,74$ μ m nos controles ($p=0,29$). Os pacientes com ES apresentaram uma diminuição da espessura da CFNR nos quadrantes temporal e nasal em comparação com os controles (CFNR temporal: $72,58 \pm 15,64$ μ m versus $83,41 \pm 37,10$ μ m, $p=0,005$; CFNR nasal: $82,44 \pm 13,16$ μ m versus $87,76 \pm 15,73$ μ m, $p = 0,045$, respectivamente). A medida da espessura macular no setor interno temporal foi significativamente menor ($p = 0,045$) nos olhos de pacientes com ES do que nos controles. Além disso, a área de disco óptico foi significativamente menor em pacientes com ES em comparação ao grupo controle ($p = 0,03$). Nos pacientes com ES, o tempo de fenômeno de Raynaud (FRy) se correlacionou de forma inversa com a espessura média da CFNR ($p=0,012$). O tempo

de doença se correlacionou inversamente com a espessura média da CFNR ($p=0,003$) e com a espessura da CFNR superior ($p=0,026$). A espessura macular correlacionou-se inversamente com a duração da doença nos setores da fóvea ($p=0,005$), externo superior ($p= 0,037$), externo nasal ($p = 0,001$), interno superior ($p= 0,015$), interno inferior ($p=0,002$), interno temporal ($p= 0,039$), interno nasal ($p<0,001$), e espessura macular média ($p= 0,003$). Correlações semelhantes também foram observadas entre esses parâmetros e a duração do FRy. Na análise de células ganglionares maculares, houve também uma correlação inversa significativa entre tempo de FRy e de doença e da espessura combinada de células ganglionares da retina, GCL+ total e superior e GCL++ no setor superior. O LDI não mostrou correlação com os parâmetros da OCT. Interessantemente, houve uma correlação inversa entre o grau de desvascularização e a razão escavação/disco vertical ($p=0,041$) e o volume da escavação ($p=0,018$), e uma correlação positiva com a espessura macular da fóvea, do setor interno inferior e interno temporal ($p = 0,029$, $p= 0,039$, $p = 0,047$, respectivamente). **Conclusões:** Considerando a diminuição significativa da espessura da CFNR no quadrante nasal e temporal e da espessura da mácula no setor interno temporal, associada a redução da área do disco óptico em pacientes com ES em comparação ao grupo controle, podemos sugerir que uma diminuição do fluxo sanguíneo devido a possível vasoespasmo ocular, possa resultar em dano das células ganglionares na ES. Estas alterações podem estar associadas a um fator de risco para o desenvolvimento de dano glaucomatoso em pacientes com ES. Estudos prospectivos e com um maior número de pacientes são necessários para a melhor compreensão dos danos estruturais e alterações glaucomatosas na ES.

Palavras chave: Esclerose sistêmica, Glaucoma de baixa tensão, Tomografia de coerência óptica, Disco óptico, Células ganglionares da retina, Espessura da camada de fibras nervosas retinianas.

ABSTRACT

Introduction: Vascular dysfunction, characterized by vascular hyperreactivity and endothelial activation, represents a central and early event in systemic sclerosis (SSc). A number of evidences suggested that vascular abnormalities are involved in the pathogenesis of normal-tension glaucoma (NTG), as ocular vasospasm may induce optic nerve head damage. **Objectives:** To investigate the presence of structural markers of NTG damage in SSc. In addition, we evaluated the correlations between ophthalmologic evaluation and clinical, capillaroscopic parameters and measures of digital blood flow using laser Doppler imaging in SSc patients. **Material and Methods:** In this cross-sectional study, 40 patients with SSc (2013 ACR/EULAR classification criteria) and 23 age- and sex-matched controls were included. All participants underwent complete ophthalmological examination, including visual acuity, intraocular pressure (IOP), slit-lamp biomicroscopy, gonioscopy and visual field examination. Mean and sectoral peripapillary retinal nerve fiber (RNFL) thickness, sectoral and global of macular RNFL, ganglion cell layer (GCL)+ (GCL+inner plexiform layer [IPL]), GCL++ (RNFL+GCL+IPL) thickness and optic disc morphology were measured using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT, DRI OCT; Topcon, Tokyo, Japan). Furthermore, the evaluation of morphology and function of the microcirculation were performed using nailfold capillaroscopy (NFC) and the measurement of the digital blood flow of the second to fifth fingers of the non-dominant hand by means of Laser Doppler imaging (LDI). **Results:** A total of 46 eyes of normal subjects, and 80 eyes of SSc patients were evaluated. The mean IOP in SSc patients was of 14.65 ± 2.98 mmHg and of 14.74 ± 2.64 mmHg in controls ($p=0.58$). The mean RNFL was of 106.23 ± 11.35 μ m in SSc patients and of 108.96 ± 13.74 μ m in controls ($p=0.29$). SSc patients showed a thinner RNFL in the temporal and nasal quadrants compared with the controls (temporal RNFL: 72.58 ± 15.64 μ m versus 83.41 ± 37.10 μ m, $p=0.005$; nasal RNFL: 82.44 ± 13.16 μ m versus 87.76 ± 15.73 μ m, $p = 0.045$, respectively). The inner temporal macular thickness measurement were significantly lower ($p= 0.045$) in SSc eyes than in controls. The optic disc area was also significantly smaller in SSc patients compared to controls ($p=0.03$). In SSc patients the time of Raynaud phenomenon (RP) showed an inverse correlation with the mean RNFL ($p=0.012$). The disease duration had an inverse correlation with the mean RNFL ($p=0.003$) and the superior RNFL ($p=0.026$). The macular retinal nerve fiber layer showed an inverse correlation with the disease duration in the fovea ($p=0.005$), outer superior ($p= 0,037$), outer nasal ($p = 0.001$), inner superior ($p= 0.015$), inner inferior ($p=0,002$), inner temporal ($p= 0,039$),

and inner nasal ($p < 0.001$) segments, as well as with the mean macular thickness ($p = 0.003$). Similar correlations were also observed with the duration of RP. In the sector analysis of macular ganglion cells, there were a significant inverse correlation between the disease and RP duration and the total and superior GCL+ thickness as well as superior GCL++ thickness. LDI did not show correlation with OCT parameters. Interestingly, there was an inverse correlation between the avascular score in NFC and the vertical cup/disco ratio ($p = 0.041$), the cup volume ($p = 0.018$), and an inverse correlation with the macular thickness of the fovea, the lower inner and the temporal inner quadrants ($p = 0.029$, $p = 0.039$, $p = 0.047$, respectively).

CONCLUSION: Considering the significant decrease of the RNFL thickness in temporal and nasal quadrants and of the macular RNFL in patients with SSc compared with the control group, as well as the decrease in the optic disc area, a decreased blood flow decrease associated with an ocular vasospasm may result in ganglion cell damage in SSc patients. These abnormalities might be associated with an increased risk for developing glaucomatous damage in patients with SSc. Further prospective studies with higher number of patients are necessary to better understand the structural damage and glaucomatous abnormalities in SSc.

Keywords: Systemic sclerosis, Normal-tension glaucoma, Optical coherence tomography, Optic disk, Retinal Ganglion Cells, Retinal Nerve Fiber Layer Thickness.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica fibrosante de etiologia desconhecida, caracterizada por microangiopatia, fibrose da pele e órgãos internos e componente autoimune importante (Allanore et al., 2016). As estimativas de prevalência e a incidência da ES variam conforme a população estudada. Estimativas mais baixas de prevalência (150 por milhão) e incidência (10 por milhão por ano) foram observadas no norte da Europa e Japão, enquanto as estimativas mais elevadas de prevalência (276-443 por milhão) e incidência (14-21 por milhão por ano) têm sido relatadas no sul da Europa, América do Norte e Austrália (Allarone et al., 2015). Em estudo realizado na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, observaram-se taxas de prevalência de 105,6 por milhão/habitantes e incidência de 11,9 por milhão/habitantes, que se assemelham as dos países europeus (Horimoto et al., 2017).

De modo semelhante a outras doenças autoimunes, a ES está associada com um viés de gênero forte, sendo que várias coortes relatam uma predominância no sexo feminino, com 4 a 9 mulheres afetadas por 1 homem (Elhai et al., 2016).

Em 1980, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) divulgou os critérios preliminares para o diagnóstico da ES (Masi et al, 1980). Foram formulados critérios maiores (esclerodermia proximal) e critérios menores (esclerodactilia, ulcerações digitais ou reabsorção de falanges distais e fibrose nas bases pulmonares), possibilitando a classificação do paciente como ES na presença do critério maior ou dois ou mais dos critérios menores. Estes critérios apresentavam alta especificidade. Entretanto, tais critérios não tomaram em conta parâmetros imunológicos, pacientes com envolvimento cutâneo limitado ou com formas precoces da doença (Desbois et al., 2016). Tendo essas considerações em mente, em 2001, LeRoy e Medsger propuseram critérios para ES precoce, que permitem classificar o paciente em estágios iniciais antes do aparecimento do comprometimento cutâneo ou manifestações viscerais, sendo necessários a presença de fenômeno de Raynaud (FRy) associado à padrão esclerodérmico (padrão SD) na capilaroscopia periungueal ou à positividade de auto-anticorpos específicos para a ES (anticentrômero, anti-Scl-70, anti-RNA polimerase III) (Quadro 1) (LeRoy e Medsger, 2001).

Quadro 1. Critérios para classificação de formas de esclerose sistêmica limitada ou precoce (LeRoy e Medsger, 2001)

<p>1. Fenômeno de Raynaud</p> <p>Observação direta de dois dos itens abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Palidez (bem demarcada em região acral) b. Cianose (arroxamento de extremidades que desaparece com aquecimento) c. Hiperemia (rubor de extremidades bem demarcadas)
OU
<p>2. Documentação objetiva de hiperreatividade ao frio por</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Evidência objetiva de recuperação retardada após estímulo frio. b. Teste de Nielsen ou equivalente positivo
E
<p>3. Microangiopatia SD à capilaroscopia periungueal</p> <p>Capilares ectasiados e desvascularização capilar.</p>
OU
<p>4. Presença de auto-anticorpos seletivos para esclerose sistêmica</p> <p>Anticentrômero, anti-Scl-70, antifibrilarina, anti-PM-Scl, anti RNA polimerase I ou III</p>

Em 2013, um comitê do ACR e do *European League Against Rheumatism* (EULAR) desenvolveram novos critérios de classificação para ES, incluindo exames laboratoriais e capilaroscopia periungueal (Quadro 2) (Van den Hoogen et al., 2013). Os critérios têm maior sensibilidade e especificidade que os critérios do ACR de 1980 e de LeRoy e Medsger de 2001, são simples para prática clínica e atualmente utilizados como critérios de inclusão em estudos em ES.

Quadro 2. Critérios de 2013 do ACR/EULAR para classificação de ES

Item	Sub item	Valor
Espessamento cutâneo dos dedos das duas mãos, proximal às metacarpofalangeanas		9
Espessamento cutâneo dos dedos	Edema de dedos (“puffy fingers”)	2
	Distal às metacarpofalangeanas	4
Lesões de polpa digital	Úlceras digitais	2
	Microcicatrices	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia periungueal alterada		2
Hipertensão arterial pulmonar ou doença intersticial pulmonar		2
Fenômeno de Raynaud		3
Autoanticorpos específicos para ES	Anticentrômero, Anti-RNA polimerase III, Anti topoisomerase I (anti-Scl-70)	3
A pontuação total é determinada pela soma dos maiores pontuações em cada categoria. Pacientes com pontuação ≥ 9 são classificados com ES definida Critérios de exclusão: Esclerodermia sem esclerodactilia; Síndrome esclerodermiforme		

A ES é dividida em dois subgrupos de acordo com a extensão de pele envolvida: forma cutânea limitada e difusa. Na ES limitada há espessamento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos, e na ES difusa espessamento cutâneo difuso, com envolvimento dos membros e do tronco. Estes subtipos tem diferentes evoluções da doença: rápida progressão do espessamento da pele, alta frequência de intersticiopatia pulmonar e acometimento de outros órgãos é comumente observado na forma difusa, enquanto que a forma limitada é frequentemente se manifesta com FRy de longa data antes do diagnóstico e início tardio de hipertensão pulmonar (Ingegnoli et al., 2018).

Observam-se três aspectos principais envolvidos na patogênese da ES: envolvimento microvascular proliferativo e obliterante, ativação do sistema imunológico e aumento de deposição da matriz extracelular na pele e órgãos

internos (Barsotti et al., 2015). Porém, principalmente em fases iniciais, a patogênese é dominada por alterações microvasculares, com disfunção endotelial e liberação de vários mediadores que promovem uma resposta inflamatória e remodelação vascular.

O FRy é a manifestação mais evidente desta injúria vascular. O FRy é uma resposta vasoconstritora anormal e costuma ser o sintoma inicial mais freqüente na ES. Caracteriza-se por episódios reversíveis de vasoespasma, geralmente envolvendo pequenos vasos periféricos (artérias, arteríolas, vênulas pré e pós capilares), principalmente em mãos e pés, desencadeado por exposição ao frio ou estresse emocional (Kurylczyn-Moskal et al., 2015; Linnemann et al., 2015). O FRy é classicamente dividido em FRy primário, quando não há nenhuma causa ou condição associada, e FRy secundário, quando está associado a alguma doença ou condição. O FRy primário costuma afetar mulheres jovens e ser menos intenso do que o FRy secundário.

No FRy secundário à ES são encontradas alterações estruturais da parede vascular. Existe uma proliferação e fibrose intimal das pequenas artérias e arteríolas resultando na diminuição do lúmen dos vasos e gerando uma diminuição do fluxo sanguíneo, que levam a um estado de isquemia crônica dos órgãos envolvidos (Campbell et al., 1975; Sunderkotter et al., 2006). Esse estado de hipoperfusão deveria favorecer a neoangiogênese; entretanto, formação de novos capilares é raramente observada, sendo que se observam normalmente grandes áreas avasculares, sugerindo defeitos na angiogênese ou no reparo vascular (Flavahan et al., 2003).

As células endoteliais produzem uma série de substâncias implicadas na patogênese do FRy secundário à ES. Quando há lesão do endotélio, como em pacientes com ES, ocorre um desequilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação, favorecendo a vasoconstrição. A vasodilatação deficiente resulta da produção reduzida de agentes vasodilatadores, como óxido nítrico (NO) e prostaciclina, assim como prejuízo da vasodilatação endotélio-dependente, ou seja, aquela que depende da integridade do endotélio (Herrick et al., 2005).

Entre as substâncias liberadas pelo endotélio destaca-se a endotelina-1 (ET-1), que tem efeito vasoconstritor e expressão aumentada nos vasos sanguíneos, pulmões, rins e da pele de pacientes com ES. A ET-1 é principalmente produzida por células endoteliais e medeia proliferação das células da parede vascular juntamente com inflamação e fibrose. Esta molécula parece desempenhar

um papel fundamental na manutenção do dano do endotélio. Dois tipos de receptores de ET-1 foram descritos: os receptores do tipo A (ETAR), são expressos por células do músculo liso dos vasos e podem mediar vasoconstrição, proliferação de células do músculo liso, fibrose e inflamação. Receptores de ET-1 tipo B são principalmente expressos em células endoteliais e mediam a vasodilatação através da liberação de óxido nítrico (Kavian et al., 2015).

O estresse oxidativo e episódios de isquemia-reperfusão são também fatores importantes na patogênese do FRy. Neste processo, radicais livres são produzidos, ocorrendo ativação do sistema endotelial, novos episódios vasoespásticos e geração de mais radicais livres, criando um círculo vicioso (Herrick et al., 2005).

Adicionalmente, a coagulação e fibrinólise estão desreguladas na ES. A liberação de fator de von Willebrand na circulação está aumentada em pacientes com ES e em pacientes com fenômeno de Raynaud comparados com controles saudáveis (Ames et al., 1997). A fibrinólise defeituosa na ES é destacada pelos altos níveis de ativador de plasminogênio (tPA) e de inibidor do tPA no sangue periférico de pacientes com ES (Kano, 2019).

Juntamente com distúrbios da coagulação e da fibrinólise, ativação de plaquetas tem sido relatada na ES e pode desempenhar um papel fundamental no processo de dano vascular. De fato as plaquetas são cronicamente ativadas e revelam uma agregabilidade aumentada na presença de colagénio, serotonina e ET-1 (Kavian et al., 2015).

1.1.1 Marcadores para avaliação da função vascular no fenômeno de Raynaud

Capilaroscopia periungueal

O envolvimento vascular da microcirculação pode ser avaliado por diversos métodos, destacando-se a capilaroscopia periungueal (CPU) como método importante para avaliação de alterações da estrutura capilar em indivíduos com ES (Kavian et al., 2015).

A CPU é uma técnica de imagem *in vivo*, não-invasiva e segura que permite uma avaliação ampliada dos aspectos morfológicos de capilares da região periungueal dos dedos. A detecção precoce de alterações microvasculares que

pode ocorrer em algumas doenças do tecido conjuntivo é a principal vantagem da capilaroscopia.

Os primeiros relatos de visualização de alças capilares com um sistema de magnificação óptica datam de cerca de 400 anos atrás. Interessantemente, o médico italiano Giovanni Rasori (1766-1837) foi o primeiro que observou uma associação entre alterações oculares (“inflamação da conjuntiva”) e a presença de um “entrecruzamento de alças capilares” usando uma lente de aumento. No entanto, foi no século XIX e no início do século XX, que Hutchinson foi capaz de diferenciar o FRy em primário e secundário, por meio da detecção de alterações microvasculares nas alças capilares periungueais em indivíduos com FRy secundário (Cutolo et al., 2003). A primeira descrição de anomalias capilares na ES remonta a 1925, descritas por Brown e O'Leary (Ingegnoli et al., 2013). Em 1973, Hildegard Maricq e Edward Carwile LeRoy descreveram as alterações capilaroscópicas específicas da ES e doenças correlatas e sedimentaram, mediante vários estudos, a relevância do método para o diagnóstico da ES (Souza et al., 2015). No Brasil, o método foi introduzido na década de 1980 por Luís E. C. Andrade, mediante estudo de padronização da CPU para nossa população (Andrade et al., 1990).

A essência da capilaroscopia é examinar a morfologia da fileira distal das alças capilares da região periungueal dos dedos das mãos. Na região periungueal, na fileira capilar distal periungueal, as papilas dérmicas correm paralelas à superfície cutânea e são visíveis em seus três segmentos (aferente, de transição e eferente) (Cutolo et al., 2008). Para realização do exame cada sujeito deve permanecer na sala de teste durante um mínimo de 15 minutos antes da CPU, com temperatura ambiente de 20-22°C. Normalmente, pelo menos 8 dedos devem ser examinados (excluindo o polegar).

Uma variedade de dispositivos ópticos podem ser usados para executar a CPU. O estereomicroscópio (com aumento de 10 a 50 vezes), oftalmoscópio e dermatoscópio usam ampliações mais baixas; já a videocapilaroscopia é método que utiliza ampliações mais elevadas (de 200 a 600 vezes) e está acoplada a *softwares* para análise das imagens. O estereomicroscópio é o método utilizado para realização da CPU panorâmica, sendo possível uma avaliação global do leito periungueal (Smith et al., 2016).

Sekiyama et al., realizaram um estudo com o objetivo de comparar os métodos de CPU panorâmica e videocapilaroscopia em indivíduos com FRy e ES.

Foi encontrada uma forte correlação entre os métodos e uma excelente reprodutibilidade intra- e inter-observador de ambos os métodos, sugerindo que ambas as abordagens podem ser igualmente utilizadas para avaliar a microangiopatia periférica no FRy e pacientes com ES (Sekiyama et al., 2013).

Os principais parâmetros analisados na CPU em cada dedo são: número de capilares por milímetro, atipias na morfologia capilar (capilares enovelados, ramificados, ectasiados e megacapilares), presença de microhemorragias e grau de desvascularização.

Maricq et al. descreveram o padrão SD, um conjunto de alterações caracterizada pela presença de capilares dilatados (ectasias e/ou megacapilares), perda de alças capilares, com conseqüente redução do número de capilares, micro-hemorragias e neoangiogênese (capilares em arbusto). As alterações típicas do padrão SD, estão presentes em 83%-98% dos casos de ES, embora seja observado também na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), na dermatomiosite e nas síndromes de sobreposição (Souza et al., 2015).

A presença de capilares dilatados (ectasias ou megacapilares) é a característica mais marcante e precoce no FRy secundário associado a doenças do espectro da ES. As dilatações apresentam uma forma característica (simétrica) o que os torna diferente aos observados em outros estados patológicos, tais como diabetes mellitus e acrocianose (Cutolo et al., 2013). A detecção de uma única alça com aumento homogêneo do diâmetro $> 50 \mu\text{m}$ deve ser considerada como um potencial marcador de microangiopatia relacionada à ES. O aparecimento de microhemorragias para representar uma "ponte" entre a presença de megacapilares e a subsequente perda de capilares. Uma gama de diferentes alterações morfológicas associadas à neoformação capilar (angiogênese) também podem ser vistas em pacientes com ES ou com doenças do espectro da ES (Cutolo et al., 2008).

Laser Doppler imaging

A avaliação e quantificação da perfusão sanguínea periférica na ES pode ser realizada por diferentes técnicas como o laser Doppler, ou a termografia. As diferentes técnicas de laser mais comumente utilizadas para avaliar o fluxo sanguíneo da microcirculação são: *laser Doppler fluxometria* (LDF), que avalia e quantifica a perfusão sanguínea em um único ponto da pele (um mm^3); *laser*

Doppler *imaging* (LDI), que mede o fluxo sanguíneo de uma área; *laser speckle contrast imaging* (LSCI) e o *laser contrast speckle analysis* (LASCA), que medem o fluxo sanguíneo de uma área com maior rapidez. O LDI, LSCI e LASCA têm como vantagem a possibilidade de avaliação de uma única imagem ou imagens seriadas, podendo ser utilizados em diversos estudos como para avaliação de viabilidade de tecidos, queimaduras, psoríase, além da avaliação do FRy (Pizzorni et al., 2016).

O LDI tem a vantagem de realizar o mapeamento de perfusão do tecido sobre uma vasta área da pele, proporcionando assim valores reprodutíveis. O princípio da técnica de LDI é baseado no efeito Doppler, no qual as mudanças na amplitude de onda devido ao movimento entre os eritrócitos e o observador (*scanner*) são usados para determinar a velocidade do fluxo. As imagens são obtidas por digitalização de um laser de baixa potência através do tecido. O feixe de laser tem uma penetração de aproximadamente 1 mm, dependendo do comprimento da onda e da configuração do aparelho. Todos os elementos vasculares da derme são incluídos na análise: vasos superficiais nutricionais e vasos termo-regulatórios mais profundos. Em 2010, nosso grupo realizou um estudo no qual foi utilizado o LDI para avaliação do fluxo sanguíneo da microcirculação cutânea na ES. O LDI mostrou ser um método objetivo e reprodutível para a quantificação da perfusão sanguínea (Correa et al., 2010).

1.2. Glaucoma

O glaucoma é uma neuropatia óptica caracterizada pela degeneração progressiva das células ganglionares da retina e seus axônios que pode levar à perda de campo visual e, finalmente, cegueira (Gupta et al., 2016). A neuropatia óptica glaucomatosa (NOG) pode ser definida como a via final comum de um grupo de condições que compartilham propriedades biológicas e características clínicas comuns.

Glaucoma afeta mais de 66 milhões de pessoas e é a segunda principal causa de perda visual em todo o mundo, depois da catarata (Mallick et al., 2016). Estima-se um aumento de sua frequência, sendo que o número de pessoas com glaucoma em todo o mundo aumentará para 111,8 milhões em 2040, afetando desproporcionalmente as pessoas que residem na Ásia e na África (Tham et al., 2014). Afro-americanos e asiáticos têm um risco particularmente alto de desenvolver certos tipos de glaucoma (Giangiacomo et al., 2009).

O glaucoma pode ser classificado de acordo com o ângulo iridocorneano em glaucoma de ângulo fechado (GAF) e glaucoma de ângulo aberto (GAA) (Weinreb et al., 2004). Sintomas bem marcados são observados apenas no glaucoma agudo de ângulo fechado. Todas as outras formas de glaucoma crônico são em grande parte assintomáticas. Os únicos sinais são perda progressiva do campo visual e alterações do nervo óptico. Este é o principal motivo porque aproximadamente 50% de todos os pacientes com glaucoma vivem sem diagnóstico até terem doença avançada (Greco et al., 2016).

Ambos tipos de glaucomas são marcados por um aumento da pressão intraocular. A pressão intraocular (PIO) (faixa normal de 10 a 21 mmHg) é determinada pelo nível de humor aquoso que é produzido pelas células ciliares e tem duas vias de drenagem: a malha trabeculada e a região uveoescleral. Em pacientes com GAA a malha trabecular apresenta maior resistência à saída de humor aquoso, enquanto que no GAF a área de drenagem apresenta-se obstruída pela íris.

O mecanismo pelo qual a PIO pode causar lesão do nervo óptico pode ser explicado pelo stress mecânico e tensão criadas nas estruturas posteriores do olho, nomeadamente na lâmina crivosa, a área em que o nervo óptico está inserido. A PIO elevada pode levar à compressão, deformação e remodelação dessa estrutura com consequente interrupção do transporte axonal no nervo óptico. Com a morte de células ganglionares e perda de fibras do nervo óptico ocorrem alterações típicas da cabeça do nervo óptico (CNO) e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) (Weinreb et al., 2014).

Embora a pressão PIO seja o principal fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma, deficiências na microcirculação, alterações no sistema imune, além de outros fatores, também podem estar implicados (Medeiros et al., 2002).

Técnicas que visam obter o diagnóstico precoce da doença baseiam-se na detecção de lesão a estruturas que são inicialmente danificadas na patogênese do glaucoma, como a camada de fibras nervosas da retina (Sommer et al., 1991a).

1.2.1 Glaucoma de pressão normal (GPN)

O GPN é uma forma de GAA caracterizado por neuropatia óptica, diminuição da CFNR, e defeito de campo visual, porém não sendo evidenciado um aumento da PIO além dos limites estatísticos de normalidade ($< 21\text{mmHg}$).

A epidemiologia do GPN varia, sendo mais prevalente entre a população asiática. Também é considerado uma doença de "meia-idade", com idade média de diagnóstico na 6ª década de vida. Embora a PIO esteja dentro de uma faixa normal, são detectados defeitos de escavação do disco óptico e campo visual. Isto sugere um contexto multifatorial independente da PIO na etiologia do GPN, que leva à perda de células ganglionares da retina e ao dano do nervo óptico (Trivil et al., 2019).

A etiologia do GPN, provavelmente multifatorial, ainda não está bem definida. Em geral, as hipóteses sobre a sua patogênese dão ênfase a três alterações: processos isquêmicos, auto-imunes e genéticos (Tavares et al., 2005).

Hamman et al., avaliaram os níveis séricos de autoanticorpos antinucleares (ANA), anti-ENA e anti-dsDNA, e títulos de imunoglobulinas IgA, IgM e IgG em pacientes com GPN, com GAA e em controles. Em comparação com os outros grupos, os pacientes com GPN apresentaram aumentos estatisticamente significativos nos níveis séricos de IgA e níveis de ANA consideravelmente mais elevados, embora a última diferença não tenha sido estatisticamente significativa (Skonieczna et al., 2014). No entanto, o real papel da autoimunidade na patogênese do GPN ainda não está bem definido.

Adicionalmente, evidências crescentes apontam para a disfunção vascular como um importante fator na patogênese e na progressão do glaucoma, principalmente o GPN (Good et al., 2010). A circulação no olho é regulada de forma distinta em diferentes tecidos, sendo que a retina é regulada principalmente pelas células endoteliais e pela células gliais, a coróide é regulada pelo sistema nervoso autónomo e hormônios circulantes, e o fluxo na cabeça do nervo óptico é regulado pelas células endoteliais e hormônios circulantes (Grieshaber et al., 2007). Esta situação especial e única explica porque o olho, e notavelmente a coróide é propenso ao vasoespasma (Delaney et al., 2006).

A microcirculação ocular é regulada principalmente pela produção de fatores vasoativos das células endoteliais, como o óxido nítrico (NO) e a ET-1. A partir da identificação da ET-1 na córnea, coróide e retina de olhos de ratos adultos, na década de 90, os estudos sobre os efeitos da ET-1 na circulação ocular ganharam impulso (MacCumber et al., 1989). Sabe-se que a ET-1 desempenha um papel importante na regulação da PIO e na regulação do fluxo sanguíneo da retina, coróide e cabeça do nervo óptico. Estudos mostraram que a ET-1 exerce seus efeitos vasoconstritores principalmente na microcirculação da retina, podendo

assim influenciar no fluxo sanguíneo para o nervo óptico (Polak et al., 2003). Adicionalmente, um estudo em coelhos, mostrou que a isquemia crônica da cabeça do nervo óptico, provocada pela administração de ET-1, induziu aumento da escavação do disco e um aumento na razão escavação/disco, alterações presentes em pacientes com glaucoma (Orgül et al., 1996).

Diversos estudos relataram um aumento dos níveis plasmáticos de ET-1 em pacientes com GPN. Em estudo de Lee et al., os níveis séricos de ET-1 foram significativamente maiores no grupo com GPN do que no grupo controle (Lee et al 2012). Tal achado foi consistente com outro estudo que encontrou níveis plasmáticos de ET-1 significativamente mais elevados em pacientes com GPN e sem distúrbios circulatórios sistêmicos, quando comparados com os controles (Sugiyama et al., 1995).

Interessantemente, uma elevada prevalência de FRy e vasoespasma de circulação periférica é descrita em pacientes com glaucoma. Flammer et al., foram os primeiros em introduzir o conceito de vasoespasma ao glaucoma, particularmente no GPN (Flammer et al., 1987).

O diagnóstico do GPN representa um desafio para o profissional da saúde, visto que não há um padrão ouro para o mesmo. Na avaliação do glaucoma, são utilizados parâmetros estruturais derivados da observação do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina, bem como parâmetros funcionais derivados da perimetria computadorizada. Como as alterações funcionais aparecem apenas quando mais de 40% das células ganglionares foram danificadas, a utilização de métodos que avaliam as estruturas inicialmente lesadas no glaucoma, o disco óptico (pelos parâmetros topográficos de disco óptico) e a camada de fibras nervosas da retina (pela espessura da CNFR), pode aumentar a sensibilidade e especificidade no diagnóstico do glaucoma.

1.2.2 Anatomia e métodos de análise do disco óptico e da camada de fibras retinianas

O disco óptico (DO) ou papila é uma estrutura circular ou ligeiramente oval, com bordas bem definidas e situa-se no lado nasal da retina. O DO é frequentemente usado para se referir a porção da cabeça do nervo óptico. É distinguido em duas partes: a escavação do disco e o anel neuroretiniano ou rima neural. A escavação é uma depressão na porção central do nervo óptico, que é

uma área de palidez, a qual representa uma ausência parcial ou completa de axônios. O tecido entre a escavação e a margem do nervo óptico é definido como a rima neural. A relação entre o diâmetro do disco óptico e da escavação papilar é fundamental para a identificação e acompanhamento das alterações neurais, especialmente o glaucoma.

O tamanho e aspecto da escavação do DO fornecem importantes sinais da lesão glaucomatosa. Com a perda de fibras nervosas do DO, ocorre um progressivo aumento da área da escavação. Porém, devido a grande variação no tamanho da escavação em indivíduos normais, este dado isolado é pouco específico. Pode-se considerar que uma razão escavação/disco ($E/D \leq 0,3$) está presente em 70% dos indivíduos normais, enquanto uma razão $E/D \geq 0,6$ está presente em apenas 4% de indivíduos normais. Mais importante que uma razão E/D é o seu aspecto. Uma razão E/D vertical maior que uma razão E/D horizontal ocorre em 57% dos glaucomatosos e em apenas 2% dos indivíduos normais. Da mesma maneira, a assimetria de escavação é mais importante do que o tamanho da escavação isoladamente, já que menos de 5% da população normal apresenta assimetria na razão E/D maior que 0,2. (Bengtsson, 1976; Jonas et al., 1988).

Já a retina é uma estrutura especializada do sistema nervoso, que transfere a informação visual para o cérebro. A retina é composta por dez camadas, baseada no seu aspecto ao microscópio óptico; a camada de fibras nervosas é uma delas, sendo composta por axônios das células ganglionares, astrócitos e neuroglia. A CNFR é mais espessa na região peripapilar e mais fina nas regiões mais periféricas da retina.

O reconhecimento precoce das alterações da CNFR, como redução da espessura da CNFR por perda axonal, é de grande valor para o diagnóstico precoce do glaucoma, já que estudos tem mostrado que alterações na CNFR podem antecipar a detecção da perda perimétrica em anos (Quigley et al., 1980; Sommer et al., 1991).

O exame da CNFR pode ser feito qualitativa ou quantitativamente. O método qualitativo basea-se na observação da CNFR utilizando o oftalmoscópio direto. A documentação fotográfica da camada de fibras nervosas permite que o examinador observe atentamente os detalhes. No entanto, este método poder ser influenciado por uma série de fatores, como opacidade de meios, má focalização e contraste inadequado (Quigley et al., 1980; Sommer et al., 1991). Por outro lado, o método quantitativo, que consiste em a mensuração objetiva e reproduzível da CNFR pode

ser realizado com a tomografia óptica coerente e o laser confocal polarizado (Launde-Pimentel et al., 2001).

1.2.3 Tomografia de coerência óptica

A Tomografia de Coerência Óptica (OCT, do inglês *Optical Coherence Tomography*) é um método de imagem não invasivo, não radioemissor, rápido, eficiente, seguro que explora a propriedade da interferometria de baixa coerência para obter imagens tomográficas de alta resolução através de cortes ópticos transversais da microestrutura de tecidos biológicos.

A OCT é análoga ao ultrassom, exceto pelo fato que usa luz ao invés do som. O equipamento de alta resolução, possui um mecanismo que utiliza da reflexão de radiação eletromagnética com comprimento de onda na região do infravermelho (843 nm). Nessa técnica, a radiação infravermelha é altamente refletida ou absorvida pelos tecidos biológicos. A radiação infravermelha refletida é captada por um sistema óptico confocal. O *software* da OCT fornece um algoritmo computacional possibilitando a obtenção de imagens e a avaliação quantitativa das mesmas em fração de segundos (Huang et al., 1991; Schuman et al.1995).

Na oftalmologia, a OCT permite obtenção de imagens de alta resolução da retina, do nervo óptico e do segmento anterior do olho, que podem ser avaliadas qualitativa e quantitativamente. Dado que a OCT pode fornecer dados gerados automaticamente como a medida da borda neurorretiniana, a medida da razão E/D, a espessura da CFNR e o complexo de células ganglionares (CCG), ela é uma ferramenta útil no diagnóstico precoce e na avaliação da progressão do glaucoma. Atualmente, a OCT é considerada um método acurado para o diagnóstico de glaucoma, considerando-se os resultados encontrados referente a acurácia e rendimento em diversos estudos (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos que avaliaram o desempenho diagnóstico da OCT em diferenciar olhos glaucomatosos de saudáveis.

Estudo	Número de olhos	Campo visual (PSD)	Parâmetro	AUC para diagnóstico de glaucoma
Leung et al 2009	83 Glaucoma 97 Saudáveis	-10,36	Espessura CFNR	0,962
Leung et al 2010	79 Glaucoma 76 Saudáveis	-10,36 -0,79	Espessura CFNR	0,978
Mwanza et al 2011	73 Glaucoma 146 Saudáveis	-10,4	Área da rima Espessura CFNR	0,96 0,95
Mwanza et al 2012	58 Glaucoma 99 Saudáveis	-3,2 0,08	Área da rima Espessura CFNR GCIP	0,91 0,94 0,94
Sung et al 2012	144 Glaucoma 109 Saudáveis	-2,54 -0,45	Área da rima Espessura CFNR	0,831 0,943
Takayama et al 2012	38 Glaucoma 48 Saudáveis	-2,33 -0,07	Espessura CFNR GCIP	0,89 0,82
Lisboa et al 2012	48 Glaucoma 94 Saudáveis	-0,81 0,02	Área da rima Espessura CFNR CCG	0,72 0,89 0,79
Jeoung et al 2014	164 Glaucoma 119 Saudáveis	-2,68 -0,22	Área da rima Espessura CFNR GCIP	0,86 0,90 0,82
Begum et al 2014	21 Glaucoma 53 Saudáveis	-1,9 -2,0	Área da rima Espessura CFNR GCIP	0,85 0,79 0,59

AUC: área baixo da curva; CFNR: camada de fibras nervosas retinianas; PSD: *Pattern standard deviation*; GCIP: camada plexiforme interna

1.3 Manifestações oftalmológicas na esclerose sistêmica

O envolvimento ocular na ES ainda não está bem estabelecido, sendo que a frequência e relevância das alterações oculares continuam incertos. Manifestações oculares envolvendo tanto o segmento anterior quanto posterior, bem como a órbita e os músculos extra-oculares têm sido descritas, embora a maioria seja de pequenas séries de casos ou relatos de casos. West e Barnet descreveram algumas alterações oculares que foram atribuídas a ES, incluindo telangiectasia, esclerose dérmica das pálpebras, diminuição da secreção lacrimal, hiperemia e possivelmente defeitos dos pigmento na íris (West et al., 1979). Em outro estudo, Horan et al relataram os mesmos resultados em 23 pacientes com ES (Horan et al., 1969).

É geralmente aceito que a ES é caracterizada por um importante envolvimento vascular que não se limitaria apenas à microcirculação periférica da pele, mas também é observada no coração, pulmões, rins, trato gastrointestinal e olhos (Matucci-Cerinic et al., 2013). Nesse contexto, Ushiyama et al., avaliaram alterações retinianas atribuídas a alterações vasculares retinianas e achados na capilaroscopia em 29 pacientes com ES sendo 8 com forma cutânea difusa e 21 com forma limitada. Os pacientes com ES apresentaram uma maior prevalência de alterações retinianas do que os controles saudáveis (34% versus 8%, respectivamente; $p=0,011$). As alterações encontradas foram presença de exudatos duros, tortuosidade vascular, microhemorragias e degeneração macular. Quanto à avaliação das alterações da CPU, não houve diferença estatística entre pacientes com alterações retinianas e aqueles sem alterações (Ushiyama et al 2003). Na mesma linha de pesquisa, Ingegnoli et al., avaliaram a circulação coroidal em 30 pacientes com FRy (08 com FRy primário, 12 com ES e 10 com FRy secundário à provável ES), sendo que os três grupos de pacientes apresentavam maior dano coroidal e macular comparados a um grupo controle. Nos pacientes com FRy secundário à ES essas alterações eram mais graves e mais extensas (Ingegnoli et al., 2015).

Poucos estudos avaliaram a prevalência de glaucoma em pacientes com ES. Yamamoto et al., estudaram 153 pacientes com doenças do colágeno (41 pacientes com ES). Neste estudo, 6 pacientes tiveram diagnóstico de GPN e 2 pacientes GAA. Destes 8 pacientes, 2 tinham diagnóstico de ES, um deles com GPN. Os autores concluíram que a prevalência de GPN e GAA primário foi maior

para pacientes mulheres com uma variedade de doenças do colagénio do que mulheres saudáveis (Yamamoto et al., 1999).

Allanore et al., realizaram o primeiro estudo que avaliou as alterações glaucomatosas na ES. A definição de GPN foi baseada na presença de razão escavação/disco maior que 0,3 mediante fotografia do disco óptico, e alteração no campo visual. O estudo incluiu 61 pacientes com ES e 31 controles saudáveis. Os resultados obtidos mostraram uma prevalência elevada (20%) de GPN na ES (Allanore et al., 2004).

Em 2011, Gomes et al., avaliaram alterações oculares em 45 pacientes com ES. Anormalidades microvasculares na retina foram achados comuns e parecem estar associadas com um padrão capilaroscópico mais grave. A prevalência de GAA foi de 11% (Gomes et al., 2011). Já em 2016, o mesmo grupo avaliou a associação entre o diagnóstico de glaucoma e o padrão da capiloscopia periungueal. Sete (23%) dos 31 pacientes com ES foram diagnosticados com glaucoma (diagnóstico através de revisão de prontuários), mas não houve associação entre o padrão da CPU e a presença de glaucoma (Gomes et al., 2016).

Recentemente, um estudo avaliou os parâmetros da cabeça do nervo óptico e da CFNR usando a OCT de domínio espectral (SD-OCT) para diagnóstico de glaucoma em pacientes ES. Os autores observaram um afinamento na espessura da CFNR no quadrante inferior apenas nos pacientes com razão escavação/disco vertical maior de 0,5, quando comparados com o grupo controle (Sahin-Atiket al., 2017). Os autores sugeriram que a ES seja um fator de risco para o desenvolvimento de GPN.

2. JUSTIFICATIVA

Justificativa

Crescentes evidências apontam para alterações vasculares como um importante fator envolvido na patogênese do glaucoma, principalmente no GPN. Ademais, estudos sugerem que a ES possa estar associada a uma maior prevalência de glaucoma. No entanto, os estudos realizados utilizaram diferentes métodos para avaliação do glaucoma, sendo que os resultados ainda são controversos. Nenhum estudo avalia a presença de associação entre as alterações funcionais da microcirculação periférica e as alterações glaucomatosas em pacientes com ES.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

Objetivo primário

Avaliar a presença de alterações estruturais associadas ao glaucoma de pressão normal em pacientes com esclerose sistêmica.

Objetivo secundário

Correlacionar os dados clínicos com os achados na avaliação oftalmológica nos pacientes com ES.

Correlacionar os parâmetros capilaroscópicos com os achados na avaliação oftalmológica nos pacientes com ES.

Correlacionar as medidas de fluxo sanguíneo digital no *laser doppler imaging* com os achados na avaliação oftalmológica nos pacientes com ES.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. Casuística e métodos

4.1 Desenho do estudo

Foi realizado estudo observacional e transversal. Foram comparadas duas amostras: grupo controle e grupo de pacientes com ES.

4.2 Seleção de pacientes

O presente estudo foi desenvolvido no Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), nos ambulatórios de Oftalmologia e Reumatologia. A seleção dos participantes foi sequencial durante o período de tempo compreendido entre março de 2017 e dezembro de 2018.

Foram selecionados consecutivamente 40 pacientes com o diagnóstico de ES, totalizando 80 olhos, que estavam em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia da UNIFESP. Além disso, foram selecionados 23 controles pareados para sexo e idade totalizando 46 olhos. Os controles foram selecionados a partir de convite a pacientes oriundos do ambulatório de osteoartrose, funcionários da instituição, familiares destes, bem como amigos dos pacientes analisados.

Todos os participantes receberam informação verbal acerca dos procedimentos envolvidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), previamente aprovado pelo Comitê de Ética (Anexo 1). O estudo foi registrado e aprovado pelo Comitê de ética e pesquisa da instituição (número de registro CAAE 61907216.5.0000.5505).

Todos os participantes foram encaminhados para exame oftalmológico e avaliação reumatológica.

- **Critérios de inclusão:**

- Diagnóstico de ES segundo os critérios do ACR/EULAR 2013 (Van den Hoogen et al., 2013)
- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Assinar o TCLE. (Anexo 2)

- **Crítérios de exclusão**

- Presença de outras doenças reumatológicas autoimunes incluindo artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e miopatias inflamatórias;
- Cirurgias intraoculares prévias, exceto facectomia não complicada;
- Idade menor que 18 anos;
- Não assinatura ou não compreensão do TCLE

4.3 Coleta de dados

Os dados demográficos e clínicos, incluindo dados relevantes para a pesquisa presentes no prontuário eletrônico foram preenchidos no protocolo padronizado (Anexo 3). Foi dado ênfase a determinação do tempo e gravidade FRy e de diagnóstico através da história clínica e classificação da doença entre as formas cutâneo limitada e cutâneo difusa. A extensão e gravidade do espessamento cutâneo foi avaliado pelo score cutâneo de Rodnan modificado em todos os pacientes (Kaldas et al., 2009).

4.3.1 Coleta de dados clínicos

- **Avaliação da gravidade do Fenômeno de Raynaud**

Foi avaliado o tempo de FRy e sua gravidade pelo score de Medsger de gravidade do FRy (Medsger et al 2003) (Quadro 3). Foram avaliados também o número de episódios de FRy por dia na última semana, a presença de úlceras digitais ou microcicatrices, bem como escala visual analógica (EVA) da gravidade do FRy com pontuação de 0-10.

Quadro 3 - Escore de Medsger para gravidade de FRy

Pontuação	Avaliação
0	Normal ou sem vasodilatador
1	Leve, requer uso de vasodilatador
2	Moderado, presença de microcicatrices
3	Grave, presença de úlceras
4	Terminal , presença de gangrena ou amputação de extremidades

- **Manifestações viscerais da ES**

Foram coletadas informações sobre acometimento visceral registrados no prontuário médico durante o último ano. As seguintes definições foram utilizadas a fim de descrever acometimento orgânico específico: 1) Articular: artrite; 2) Vascular: ulceração de polpas digitais ou reabsorção de falanges distais ou necrose extensa e/ou amputação de extremidades; 3) Acometimento do esôfago: evidência radiológica de hipomotilidade do esôfago distal. Foram consideradas para avaliação a estudo contrastado de esôfago-estômago-duodeno ou manometria esofágica; 4) Doença intersticial pulmonar (DIP): evidência de fibrose intersticial avaliada por meio de tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) e prova de função pulmonar com avaliação da capacidade vital forçada (CVF), quando disponível; 5) Hipertensão pulmonar (HAP): para definição de HAP foi considerado o cateterismo de câmara cardíaca direita, sendo considerado HAP quando a pressão média da artéria pulmonar (PMAP) for maior que 25mmHg ao repouso e uma pressão média capilar pulmonar (PMCP) menor ou igual a 15 mmHg. As medidas de pressão sistólica da artéria pulmonar no ecocardiograma (ECO) (medidas indiretas para definição diagnóstica de hipertensão pulmonar), também foram registradas; 6) Renal: episódio prévio ou atual de crise renal esclerodérmica, definido por hipertensão arterial sistêmica maligna e insuficiência renal rapidamente progressiva excluindo-se outras causas, foi registrado através de revisão de prontuário.

- **Pesquisa de autoanticorpos**

Dados relativos a pesquisa de auto-anticorpos (FAN) foram coletados do prontuário. A pesquisa de FAN é realizada mediante a técnica de imunofluorescência indireta (IFI) em células HEp-2 (carcinoma de laringe humano). A pesquisa de anticorpos anticentrômero foi considerada positiva quando foi observado na IFI em células HEp-2 aspecto característico em diluição $\geq 1/80$. Nos soros em que a pesquisa de auto-anticorpos por IFI for positiva, foi realizado o teste de imunodifusão dupla para identificação dos anticorpos anti-Scl-70. Todos os exames foram realizados no laboratório de Imunoreumatologia da disciplina de Reumatologia da UNIFESP.

4.3.2 Capilaroscopia periungueal

Foi realizada em todos os pacientes na mesma semana em que foram realizados o teste de medida de fluxo sanguíneo da microcirculação e os exames oftalmológicos, mediante utilização de um estereomicroscópio (SZ40, Olympus), com magnificação de 10-25 vezes, associado a uma fonte de epi-iluminação (Olympus) que deve incidir a 45° sobre a superfície da pele. Aplica-se um meio oleoso (1 gota de óleo) sobre a região periungueal a ser examinada, que auxilia a reduzir a refração de luz aumentando a quantidade de luz direcionada a lente objetiva e gera maior nitidez a imagem. Todos os pacientes foram orientados a não retirar a cutícula por no mínimo 3 semanas antes do exame para ter maior acurácia do exame.

Foram avaliados todos os dedos das mãos, com exceção dos polegares. Foi utilizado o protocolo descrito por Andrade *et al*/ conforme o quadro abaixo (Andrade et al., 1990) (quadro 4). Os parâmetros avaliados foram: número de alças por mm; número de capilares ectasiados e número de megacapilares; número de microhemorragias; e escore de desvascularização capilar. Para avaliação do escore de desvascularização capilar foi utilizada uma escala semiquantitativa de 0 a 3, conforme previamente descrito. Todos os parâmetros foram compilados como a média obtida nos dedos analisados, de modo que a exclusão de um dedo ao exame devido à impossibilidade de boa visualização dos capilares não comprometesse o resultado final. Uma imagem de uma capilaroscopia normal e de uma capilaroscopia com padrão SD estão representadas nas figuras 1 e 2, respectivamente.

Quadro 4- Protocolo para realização da capilaroscopia periungueal panorâmica

Achados da capilaroscopia periungueal panorâmica											
	Mão Esquerda						Mão Direita				
Dedos	5°	4°	3°	2°	1°		1°	2°	3°	4°	5°
	I – Observações macroscópicas										
Edema periungueal	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—
	II – Observações microscópicas										
Número de micro-hemorragias	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—
Alças anômalas											
Enovelado	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—
Arbusto	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—
Ectasia	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—
Megacapilar	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—
N. capilares/mm	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—
Escore de desvascularização	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—

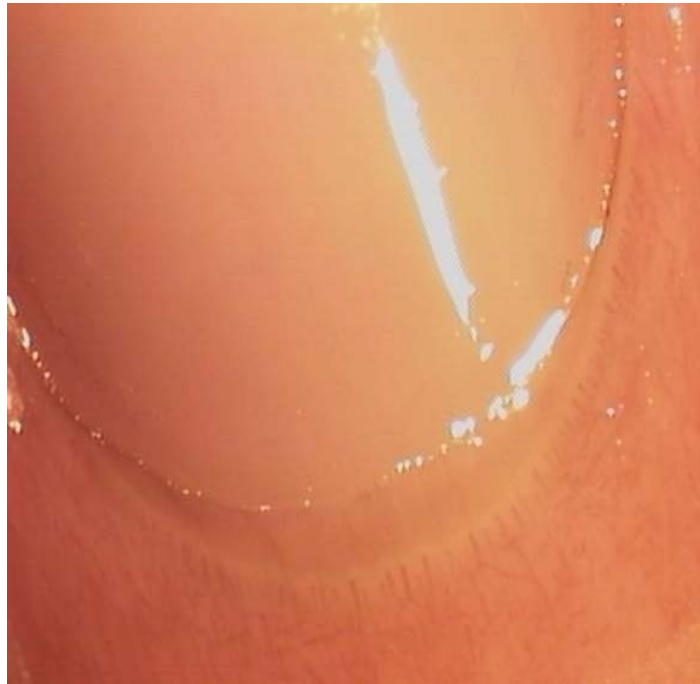


Figura 1 . Capilaroscopia normal

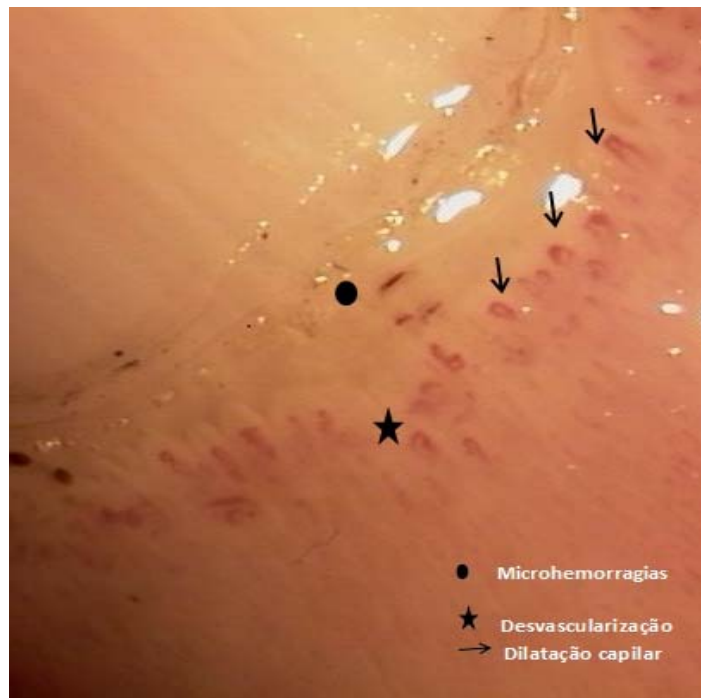


Figura 2. Capilaroscopia alterada

4.3.3 Teste de vasorreatividade e medida de fluxo sanguíneo da microcirculação

A avaliação do fluxo sanguíneo da microcirculação cutânea das mãos foi realizada em todos os participantes por meio do uso do aparelho Laser Doppler Imaging (Moor LDI, Moor Instruments, Axminster, Reino Unido) (Figura 3).



Figura 3. Aparelho de Laser Doppler imaging Moor Inc.

Após um período de adaptação (repouso por 30 min em ambiente à temperatura de $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$), todos os pacientes e os controles foram submetidos ao protocolo de medida do fluxo sanguíneo antes e após estímulo frio. O participante do estudo, utilizando óculos próprios para proteção, posicionava a mão não dominante sobre uma superfície plana sobre a qual incide o laser (nível do coração). O fluxo sanguíneo do dorso da falange distal dos quatro dedos da mão (excluindo-se o polegar) era avaliado em condições basais (Figura 4). Em seguida, desencadeou-se o estímulo frio mediante imersão de ambas as mãos em água a 15°C , por 60 segundos (UNITEMP 116, Fanem, Brasil) (Figura 5). O monitoramento do fluxo sanguíneo foi realizado durante 1, 10 e 20 minutos após o estímulo frio. As imagens foram gravadas em software MoorLDI em computador,

para posterior resgate e avaliação. O feixe de luz foi direcionado a uma área selecionada da pele por um espelho localizado a uma distância de 40 cm da superfície cutânea. Todas as imagens foram captadas com velocidade de 4 pixel/milissegundo, com tempo de aquisição de 3 minutos e 15 segundos para cada imagem. O fluxo sanguíneo médio da área selecionada foi derivado com o auxílio do aplicativo MoorLDI V5.2 software. O fluxo médio das quatro polpas digitais (FPD) (excluindo-se o polegar) foi considerado para análise.

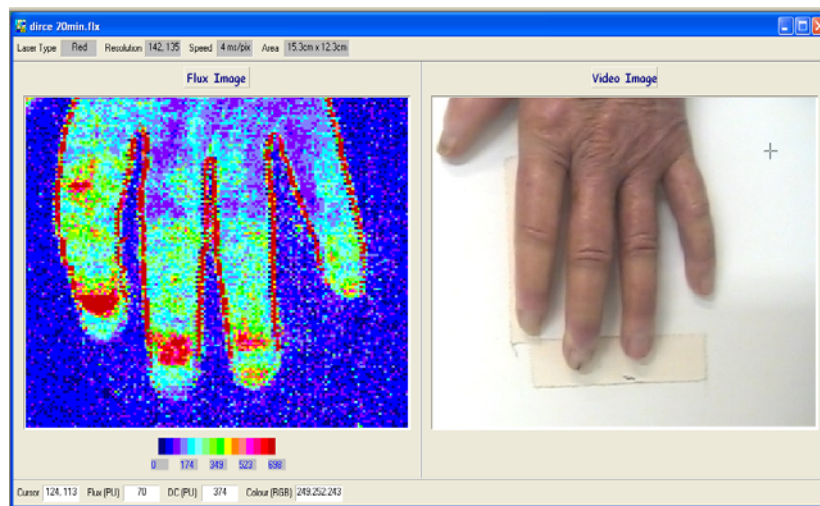


Figura 4. O fluxo sanguíneo médio das polpas digitais foi derivado com o auxílio do aplicativo MoorLDI V5.2 software .



Figura 5. Banho-maria para realização do estímulo frio

4.3.4 Avaliação oftalmológica

Os participantes foram avaliados pela equipe do Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP/Hospital São Paulo, sendo realizado exame oftalmológico completo constituído por: (1) medida de acuidade visual com a melhor correção; (2) biomicroscopia com lâmpada de fenda; (3) gonioscopia; (4) aferição da pressão intraocular pela tonometria de Goldmann; (5) paquimetria; (6) perimetria automatizada acromática, e (7) tomografia de coerência óptica (OCT).

- **Medida da acuidade visual**

A acuidade visual (AV) representa o inverso do ângulo visual, ou seja, da menor distância angular entre dois pontos que podem ser vistos como separados. A acuidade visual para longe foi determinada segundo a tabela de Snellen, cujos optotipos de base literal, em seqüência não-alfabética, são dispostos em ângulos de 1 minuto de arco. O procedimento obedeceu à graduação de tamanho dos optotipos, iniciando-se com o maior (correspondente à AV de 0,05) até o de menor tamanho (AV de 1), mantendo-se uma distância de 20 pés (ou 6,1m) entre o paciente e o plano de projeção dos optotipos. O registro dos optotipos corretamente reconhecidos representou a melhor acuidade visual morfoscópica do indivíduo examinado. Tal registro é efetuado sob a forma de valores em escala decimal, considerando-se o resultado da refratometria prévia, e representam uma estimativa da capacidade da função visual (Quadro 5). A aferição da acuidade para perto se baseou na sistemática da tabela de Jaeger, sendo anotadas as medidas de acuidade sob a forma dos símbolos J1 a J6 conforme o tamanho da letra que o indivíduo for capaz de distinguir corretamente.

Quadro 5. Escala de acuidade visual para longe (Snellen).

Snellen	Decimal	Ângulo visual em minutos	Escala logarítmica	Percentuais de Snell-Sterling
20/10	2,0	0,5	-	-
20/12	-	-	- 0,2	-
20/16	-	-	- 0,1	-
20/20	1,0	1,0	0,0	100,0
20/25	0,8	1,25	+ 0,1	-
20/32	-	-	0,2	-
20/40	0,5	2,0	0,3	83,3
20/50	0,4	-	0,4	-
20/63	-	-	0,5	66,7
20/80	0,25	4,0	0,6	-
20/100	0,2	5,0	0,7	50,0
20/120	-	-	0,8	40,0
20/160	-	-	0,9	33,3
20/200	0,1	10,0	1,0	20,0
20/250	-	-	1,1	16,7
20/320	-	-	1,2	12,5
20/400	0,05	20,0	1,3	0,0

- **Biomicroscopia do segmento anterior com lâmpada de fenda**

Este exame, realizado com o auxílio de lâmpada de fenda, permite a análise de estruturas oculares componentes do segmento anterior (íris, humor aquoso, cristalino). Os princípios básicos da biomicroscopia são: iluminação oblíqua das estruturas oculares e concomitante observação através de lentes de aumento. A lâmpada de fenda é composta por três sistemas: de iluminação, do microscópio e de focalização.

- **Tonometria de aplanção**

A medida da PIO foi realizada por meio da tonometria de aplanção, que se baseia na aplanção através de um cone; o valor da PIO é obtido através da força necessária para aplanar uma área de diâmetro igual a 3,06 mm da córnea. Foi

utilizado o tonômetro de Goldmann, instrumento que consiste em um prisma duplo acoplado à lâmpada de fenda e tido como o exame padrão-ouro para a mensuração da PIO.

Para proceder a avaliação da PIO foi necessário colocar previamente uma gota de corante fluoresceína sódica e uma gota de anestésico no saco conjuntival. Realizou-se 1 medida da PIO. Os resultados foram expressos em milímetros de mercúrio, registrando-se os horários das medições.

- **Paquimetria**

A paquimetria é o exame que mede a espessura corneana. É uma medida muito importante na avaliação de pacientes com glaucoma, pois influencia na acurácia da medida da tonometria de aplanção e acredita-se que seja um fator de risco independente para desenvolvimento e progressão do glaucoma. Com o paciente sentado e após a instilação de um colírio anestésico foi realizada a paquimetria ultrassônica com o paquímetro SP-3000 (Tomey, Phoenix, USA) tendo o máximo de cuidado para não exercer o mínimo de pressão sobre a córnea. Foram realizadas cinco medidas com a sonda perpendicular a superfície central da córnea; a média das medidas foi considerada. A paquimetria normal situa-se entre 470 e 550 micrometros.

- **Perimetria automatizada acromática**

Todos os participantes foram submetidos a perimetria automatizada com o perímetro Humphrey 740i (Carl Zeiss, Meditec, Dublin), protocolo SITA Standard 24-2, com defeito refrativo corrigido. A perimetria automatizada acromática avalia o campo visual através de estímulos de tamanho e intensidade variados. Cada estímulo é representado por um pequeno ponto luminoso ao longo do campo visual. O paciente recebe estímulo branco, projetado em fundo branco e é orientado a responder apertando um botão quando o estímulo é percebido. A confiabilidade do exame depende da cooperação do paciente. Esse exame permite uma medida quantitativa da densidade relativa e do tamanho de um defeito do campo visual.

Os índices globais do campo visual *Mean Deviation* (MD) e *Pattern Standard Deviation* (PSD) foram comparados entre os grupos (paciente e controles).

- **Tomografia de coerência óptica**

As imagens foram obtidas com o tomógrafo Topcon Triton Plus DRI, com tecnologia *swept source*. O exame de OCT foi realizado em midríase medicamentosa, obtendo-se imagens de alta definição da cabeça do nervo óptico e mácula.

Apenas os exames com valor de qualidade de sinal (qualidade de imagem TopQ) maior que 45, ausência de grandes movimentos oculares, definidos como uma abrupta descontinuidade de um grande vaso retiniano, ausência e faixas pretas, causadas pelo ato de piscar foram considerados para análise.

A OCT avaliou diferentes parâmetros:

Cabeça do nervo óptico (CNO):

1- Área do disco (mm^2): corresponde à área calculada dentro do contorno estabelecido pelo examinador para o disco óptico.

2- Volume da escavação (mm^3): corresponde ao volume da escavação, situado abaixo do plano de referência.

3- Área da rima (mm^2): diferença entre a área total do disco e a área da escavação. Indica a área da rima neuro-retiniana.

4- Razão escavação/disco (E/D) vertical: corresponde à razão entre o diâmetro vertical do disco e o diâmetro vertical da escavação.

Quanto a avaliação da cabeça do nervo óptico, em nosso estudo consideramos como sugestivo de glaucoma uma razão E/D vertical $\geq 0,65$, e assimetria $> 0,2$ entre os olhos avaliados.

Camada de fibras nervosas retinianas (CFNR):

A espessura da CFNR peripapilares foi obtida com o protocolo de varredura "3D-Disc report" que abrange um cubo centrado no disco óptico de 6 x 6 mm, com uma resolução de 512 x 256, a velocidade aproximadamente de 100,000 A-scan/seg. Esta função gera automaticamente a medida da espessura média geral e as médias da CFNR peripapilares nos quadrantes superior, inferior, temporal e nasal, por horas (12 horários), comparando também os resultados do paciente com um banco de dados de pessoas da mesma idade e sexo, com espessuras da CFNR peripapilares normais. Os gráficos de análise utilizam as cores branco (acima dos valores considerados normais, $>95\%$), verde (dentro dos valores normais), amarela (indicam suspeita, $<5\%$) e vermelha (fora do limite de normalidade, $<1\%$) para indicar os percentis de distribuição normal (Figura 6).

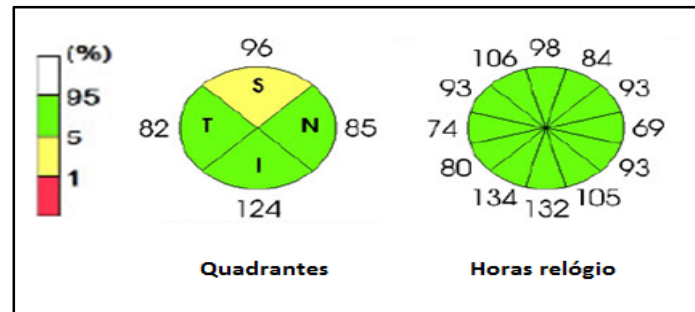


Figura 6. Imagem ilustrativa com medida da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar (μm), distribuída em quadrantes e horas do relógio (tomografia de coerência óptica, Topcon Inc)

Mácula

A espessura da camada de fibras nervosas no nível macular foi obtida com o protocolo de varredura "3D-Macula" que abrange um cubo centrado na fóvea de 7 x 7 mm, com uma resolução de 512 x 256. Para análise da espessura macular foi utilizado o protocolo ETDRS map. Este protocolo exibe também a espessura média de nove setores formados por 3 círculos de diâmetros de 1 mm, 3 mm e 6 mm, divididos, à exceção do círculo central, em quatro quadrantes: superior, nasal, inferior e temporal. Os parâmetros medidos foram: espessura macular externa superior, espessura macular externa inferior, espessura macular externa temporal, espessura macular externa nasal, espessura macular interna superior, espessura macular interna inferior, espessura macular interna temporal, espessura macular interna nasal e espessura média macular fornecidos pelo aparelho (Figura 7).

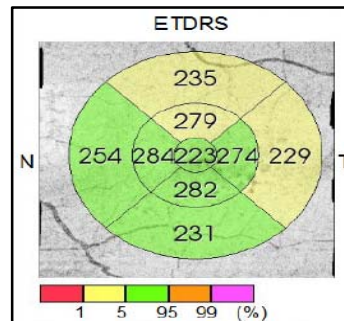


Figura 7. Medida da espessura da camada de fibras nervosas da mácula (μm), distribuída de acordo ao protocolo ETDRS map (OCT, Topcon Inc)

Complexo de células ganglionares

O complexo de células ganglionares (GCC) mede a espessura das 3 camadas mais internas da retina: camada de fibras nervosas (CFN), camada de células ganglionares (GCL) e camada plexiforme interna (IPL). Na avaliação do GCC foi aplicado o protocolo "*Glaucoma Analysis-macula*" para criar um mapa de espessura média da GCL+ (GCL + IPL) e GCL++ (IPL+ CFN+ GCL) (quadrantes superior e inferior) e para comparar os resultados de espessura do paciente com um banco de dados de pessoas da mesma idade e sexo, com espessuras maculares normais. O resultado da comparação é mostrado em uma cartela de cores ("super pixel 200"), com o amarelo representando uma probabilidade de 5% de encontrar os valores de espessura na população normal e vermelho, de 1% (Figura 8).

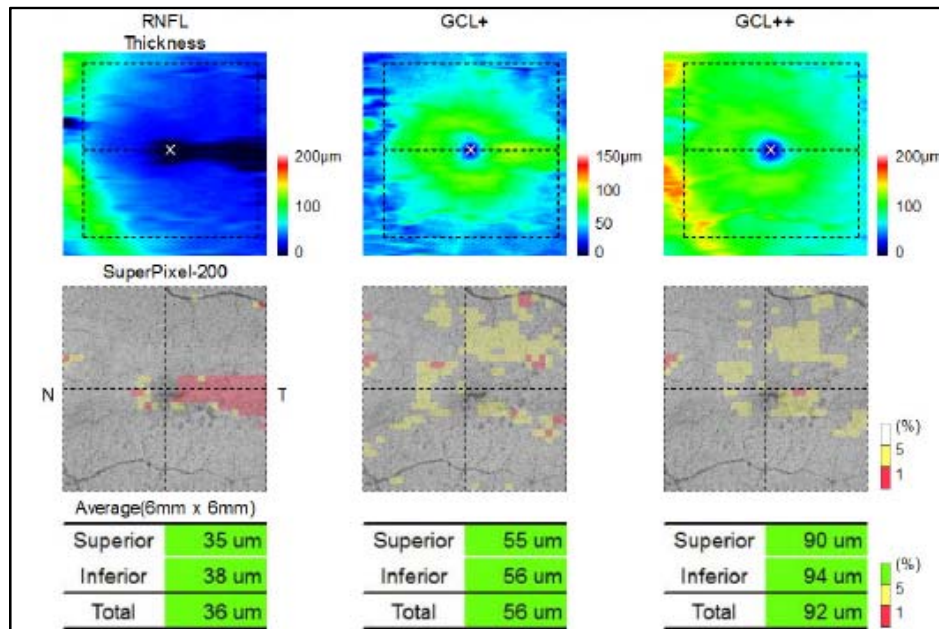


Figura 8. Medida da espessura média da camada de células ganglionares (tomografia de coerência óptica, Topcon Inc)

4.4 Análise estatística

Os dados foram tabulados em um banco de dados utilizando-se o programa Excel. Os dados demográficos e da OCT foram apresentados como média e desvio padrão (DP) ou número absoluto e frequência. Após verificação do tipo de distribuição das variáveis contínuas com o teste de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro, foi utilizado os testes t de Student para comparação entre variáveis contínuas de distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para comparação entre variáveis contínuas com distribuição não normal. Para a comparação entre as variáveis qualitativas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste de Fischer.

Para análise da correlação entre duas variáveis métricas (espessura da CFNR peripapilar, aspectos do disco óptico, espessura do GCC, espessura macular, dados da capilaroscopia, FPD, tempo médio de doença, tempo médio de FRY, foram utilizados os coeficientes de correlação de Spearman ou correlação de Pearson para as variáveis com distribuição normal e não normal, respectivamente. Para a realização de todos os testes, foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 25. Para todas as análises foi considerado o valor de significância menor que 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5. Resultados

5.1 Dados clínicos e demográficos

Foram avaliados 40 pacientes com ES com média de idade de $51,95 \pm 11,18$ anos e 23 controles com média de idade de $55,00 \pm 9,20$ anos ($p=0,068$). Houve predominância do sexo feminino em ambos os grupos (92,5% nos pacientes com ES e 82,6% nos controles; $p=0,089$).

As características clínicas dos pacientes encontram-se resumidas na Tabela 2. Entre os pacientes com ES o tempo médio de doença foi de $11,71 \pm 9,89$ anos. Quanto a forma clínica, 21 pacientes tinham a forma cutâneo limitada, 16 a forma difusa e três a forma *sine scleroderma*. Quanto ao acometimento visceral no momento do diagnóstico, 67,5% apresentavam acometimento intersticial pulmonar e apenas 1 paciente apresentava acometimento renal.

Setenta por cento dos pacientes apresentavam FRy no momento da avaliação. Conforme a escala visual analógica (EVA) a média de gravidade do FRy na última semana foi de $3,18 \pm 2,96$, e a média do número de crises na última semana de $2,5 \pm 2,37$ crises por dia. Presença de úlceras ativas foi observada em 22,5% dos pacientes (Tabela 3).

Tabela 2. Dados clínicos e demográficos nos 40 pacientes com esclerose sistêmica

Variável	N = 40
Idade (anos)	51,95 ± 11,18
Gênero masculino, n (%)	3 (7,5%)
Feminino, n (%)	37 (92,5%)
Tempo médio de doença (anos)	11,71 ± 9,89
Tempo de FRy (anos)	14,51 ± 11,20
Forma clínica	
ES cutâneo limitada, n (%)	21 (52,5%)
ES cutâneo difusa, n (%)	16 (40%)
ES sine scleroderma, n (%)	3 (7,5%)
Escore de Rodnan modificado	7,63 ± 7,81
Manifestações	
<i>Puffy fingers</i> , n (%)	20 (50%)
Esclerodactilia, n (%)	31 (77,5%)
História prévia de úlceras digitais, n (%)	16 (40%)
Microcicatrices, n (%)	18 (45%)
Telangiectasias, n (%)	20 (50%)
Doença intersticial pulmonar na TC de tórax, n (%)	27 (67,5%)
CVF<70%, n (%)	11(27%)
PSAP em mmHg	31,17 ± 11,14
Dismotilidade esofageana, n (%)	24 (59%)
Crise renal esclerodérmica, n (%)	1 (2,5%)
FAN positivo, n (%)	39 (97,5%)
Anticorpo anticentrômero, n (%)	5 (12,40%)
Anti-Scl-70, n (%)	7 (17,50%)

Dados apresentados em média ± DP e frequência (%)

FRy: fenômeno de Raynaud; HAP: hipertensão arterial pulmonar; CVF:Capacidade Vital Forçada; PSAP:pressão sistólica da artéria pulmonar; DP: desvio padrão.

Tabela 3. Avaliação da gravidade do fenômeno de Raynaud nos 40 pacientes com ES

Variável	N = 40
FRy presente	28 (70%)
EVA de gravidade do FRy (score 0-10)	3,18 ± 2,96
Número de crises por dia na última semana	2,50 ± 2,37
Úlceras ativas	9 (22,5%)
Amputação ou necrose digital	7 (17,5%)
Escore de Medsger (0-4):	
0:	9 (22,5%)
1:	20 (50%)
2:	4 (10%)
3:	4 (10%)
4:	3 (7,5%)

FRy: fenômeno de Raynaud, EVA: escala visual analógica

Segundo a tabela 4, a capilaroscopia periungueal mostrou uma redução significativa do número de capilares por mm e um aumento significativo do número de capilares ectasiados, megacapilares, microhemorragias e escore de desvascularização em pacientes com ES em comparação aos controles ($p < 0,01$).

Tabela 4. Dados da capilaroscopia periungueal em pacientes com esclerose sistêmica (ES) e controles saudáveis

	ES (n=40)	Controles(n=23)	p
Número de capilares por mm	7,38 ± 1,69	10,03 ± 0,50	< 0,001
Capilares ectasiados	2,44 ± 2,14	0,01 ± 0,06	< 0,001
Número de microhemorragias	1,96 ± 2,17	0,06 ± 0,19	< 0,001
Megacapilares	0,38 ± 0,55	0,00	< 0,001
Grau de desvascularização	1,29 ± 0,91	0,00	< 0,001

Dados apresentados em média ± DP

O fluxo sanguíneo médio das quatro polpas digitais (FPD) basal foi significativamente menor em pacientes com ES comparados a controles (291,56 ± 117,99 versus 374,07 ± 75,60 UP, $p < 0,001$) (Tabela 5). Após estímulo frio o FPD se manteve significativamente menor nos pacientes com ES quando comparados aos controles em todos os tempos após o EF ($p < 0,001$).

Tabela 5. Fluxo sanguíneo médio das quatro polpas digitais (FPD) antes e após estímulo frio em pacientes com esclerose sistêmica (ES) e controles saudáveis em unidades de perfusão (UP)

	FPD Basal	FPD após estímulo frio a 15°C		
		1min	10min	20min
Controles	374,07 ± 75,60	289,33 ± 84,25	349,51 ± 85,34	348,40 ± 83,72
ES	291,56 ± 117,99	187,50 ± 65,22	218,34 ± 86,26	226,41 ± 90,10
P (controles versus ES)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

FPD: fluxo médio das quatro polpas digitais

Entre os medicamentos utilizados pelos pacientes com ES, 42,5% já haviam feito uso prévio de corticóides (dose equivalente de prednisona < 10 mg/dia), 32,5% já utilizaram antimaláricos e 40% já havia feito uso de ciclofosfamida. Bloqueadores de canal de cálcio estavam sendo utilizados por 55% dos pacientes (Tabela 6).

Tabela 6. Medicamentos utilizados pelos pacientes

	n (%)
Uso atual de corticóides	2 (5%)
Uso prévio de corticoides	17 (42,5%)
Uso atual de antimaláricos	3 (7,5%)
Uso prévio de antimaláricos	13 (32,5%)
Uso atual de metotrexato	8 (20%)
Uso atual de azatioprina	4 (10%)
Uso atual de micofenolato	5 (12,5%)
Em pulsoterapia com ciclofosfamida	1 (2,5%)
Pulsoterapia prévia com ciclofosfamida	16 (40%)
Uso de bloqueadores de canal de cálcio	22 (55%)
Uso de sildenafila	9 (22,5%)
Outros vasodilatadores	1 (2,5%)

MTX: metotrexate; MMF: micofenolato

5.2 Avaliação oftalmológica

Na tabela 7 encontram-se detalhadas as análises da medida da acuidade visual, paquimetria, PIO, e campo visual nos pacientes e controles. A paquimetria e PIO mostrou valores semelhantes entre os pacientes com ES e os controles. PIO maior que 21 mmHg não foi observada em nenhum paciente com ES ou controles. Na avaliação das médias da acuidade visual em LogMar nos dois grupos não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,07$). A avaliação do campo visual mostrou valores de CV-MD significativamente menores em pacientes com ES em comparação com os controles ($p < 0,001$) (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação oftalmológica nos pacientes com ES e controles

	ES (n= 80 olhos)	Controles (n= 46 olhos)	p
Acuidade visual logMAR	0,06 ± 0,14	0,03 ± 0,15	0,07
Equivalente esférico (D)	-0,34 ± 2,57	0,20 ± 1,4	0,23
PIO (mmHg)	14,65 ± 2,98	14,74 ± 2,64	0,58
Paquimetria (µm)	536,01 ± 35,9	539,45 ± 27,4	0,67
CV-MD (dB)	-2,63 ± 2,39	-1,09 ± 1,58	0,001
CV-PSD (dB)	2,65 ± 1,99	2,12 ± 0,87	0,22

PIO: pressão intraocular; CV: campo visual, dB: Decibel; D: Dioptrias; logMAR = *logarithm of the minimum angle of resolution*

Dados apresentados em média ± DP

Na avaliação da tomografia de coerência óptica (OCT), a espessura média da CFNR foi de 106,23 ± 11,35 µm nos pacientes com ES e de 108,96 ± 13,74 µm nos controles ($p=0,29$). Já a espessura da CFNR no quadrante temporal e no quadrante nasal foram significativamente menores nos pacientes com ES do que nos controles (CFNR temporal: 72,58 ± 15,64 µm versus de 83,41 ± 37,10 µm, respectivamente; $p=0,005$) (CFNR nasal: 82,44 ± 13,16 µm versus 87,76 ± 15,73 µm, respectivamente; $p = 0,045$). A espessura da CFNR no quadrante superior e inferior foram semelhantes entre os pacientes com ES e controles (Tabela 8).

Na análise morfológica do disco óptico o valor médio da área do disco óptico foi significativamente menor nos pacientes com ES em comparação aos controles ($1,96 \pm 0,52$ versus $2,30 \pm 1,28 \text{ mm}^2$, respectivamente; $p = 0,03$). Já a área da rima, o volume de escavação e a razão E/D vertical foram semelhantes entre os pacientes com ES e os controles (Tabela 8).

Razão E/D vertical $> 0,3$ e defeitos no campo visual foram encontradas em 30 de 78 olhos de pacientes e em 10 de 38 olhos dos controles ($p = 0,19$). Já razão E/D vertical $\geq 0,65$ e assimetria da razão E/D vertical entre os olhos $\geq 0,2$ associada a defeitos no CV foi encontrada em dois olhos dos pacientes e nenhum controle ($p = 0,32$).

Tabela 8. Análise dos parâmetros da camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) e do disco óptico na tomografia de coerência óptica (OCT) nos pacientes com esclerose sistêmica (ES) e controles

	ES (n= 80 olhos)	Controles (n= 46 olhos)	p
Camada de fibras nervosas retinianas peripapilar			
CFNR média (μm)	$106,23 \pm 11,35$	$108,96 \pm 13,74$	0,29
CFNR superior (μm)	$132,03 \pm 18,29$	$129,39 \pm 15,67$	0,26
CFNR inferior (μm)	$136,45 \pm 21,41$	$139,35 \pm 16,31$	0,50
CFNR temporal (μm)	$72,58 \pm 15,64$	$83,41 \pm 37,10$	0,005
CFNR nasal (μm)	$82,44 \pm 13,16$	$87,76 \pm 15,73$	0,045
Parâmetros morfológicos do disco óptico			
Área do disco (mm^2)	$1,96 \pm 0,52$	$2,30 \pm 1,28$	0,03
Área da rima (mm^2)	$1,26 \pm 0,49$	$1,40 \pm 0,38$	0,54
Volume da escavação (mm^3)	$0,12 \pm 0,11$	$0,13 \pm 0,15$	0,63
Razão E/D vertical	$0,51 \pm 0,19$	$0,49 \pm 0,18$	0,52
Razão E/D vertical $\geq 0,65$ e assimetria da razão E/D vertical entre os olhos $\geq 0,2$ +defeitos no campo visual	2/78	0/38	0,32

CFNR: camada de fibras nervosas da retina; OCT: Tomografia de coerência óptica; E/D: escavação/disco

Dados apresentados em média \pm DP

Na análise da mácula, a comparação entre os grupos revelou uma redução significativa da espessura macular no setor interno temporal ($288,71 \pm 26,88 \mu\text{m}$ versus $296,35 \pm 15,59 \mu\text{m}$, respectivamente = 0,045). Entretanto, a espessura média da mácula dos pacientes com ES ($271,41 \pm 20,14 \mu\text{m}$) não apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle ($276,50 \pm 12,88 \mu\text{m}$) ($p=0,43$). As demais análises setoriais da mácula, assim como a espessura da camada de células ganglionares (GCL) foram semelhantes entre os grupos avaliados (Tabela 9).

Tabela 9: Comparação da espessura macular e do complexo da camada de células ganglionares entre os pacientes ES e controles obtidos pela OCT

	ES	Controles	P
Espessura macular média(μm)	$271,41 \pm 20,14$	$276,50 \pm 12,88$	0,43
Espessura macular por setor			
Fóvea (μm)	$230,60 \pm 36,77$	$231,63 \pm 20,41$	0,33
Externo superior (μm)	$267,38 \pm 21,43$	$272,02 \pm 15,90$	0,65
Externo inferior (μm)	$259,7 \pm 15,54$	$262,63 \pm 14,11$	0,30
Externo temporal (μm)	$252,45 \pm 19,27$	$255,70 \pm 13,42$	0,34
Externo nasal (μm)	$281,22 \pm 22,74$	$287,04 \pm 15,61$	0,36
Interno superior (μm)	$302,01 \pm 33,78$	$310,07 \pm 14,25$	0,26
Interno inferior (μm)	$300,43 \pm 26,31$	$307,50 \pm 13,47$	0,11
Interno temporal (μm)	$288,71 \pm 26,88$	$296,35 \pm 15,59$	0,045
Interno nasal (μm)	$298,65 \pm 43,00$	$309,13 \pm 14,34$	0,33
Complexo da camada de células ganglionares			
CNF total (μm)	$39,77 \pm 6,38$	$40,93 \pm 4,71$	0,09
CNF superior(μm)	$38,03 \pm 6,22$	$39,50 \pm 4,79$	0,08
CNF inferior (μm)	$41,61 \pm 7,07$	$41,39 \pm 7,79$	0,38
GCL+ total (μm)	$64,86 \pm 6,47$	$66,43 \pm 4,95$	0,22
GCL+ superior (μm)	$65,12 \pm 7,65$	$66,95 \pm 5,13$	0,25
GCL+ inferior (μm)	$64,13 \pm 7,19$	$65,80 \pm 5,36$	0,21
GCL++ total (μm)	$104,56 \pm 11,53$	$107,39 \pm 8,35$	0,17
GCL++ superior (μm)	$103,12 \pm 12,38$	$106,50 \pm 8,53$	0,13
GCL++ inferior (μm)	$106,16 \pm 11,34$	$108,36 \pm 8,27$	0,30

GCL+ : CNF + CPI; **GCL++**: CFNR + GCL +CPI; GCL : camada de células ganglionares; CPI: camada plexiforme interna; CFN: camada de fibras nervosas.

5.2.1. Correlação entre parâmetros da OCT e variáveis clínicas

Comparamos também os dados oftalmológicos entre os pacientes com ES com as formas clínicas difusa e limitada. Para esta análise, os pacientes com a forma *sine scleroderma*, foram avaliados em conjunto com o grupo de pacientes com ES forma limitada. Não houve diferença significativa na análise da acuidade visual no Logmar, PIO e paquimetria entre os pacientes com forma difusa e limitada (Tabela 10).

Nos parâmetros da perimetria os valores médios de MD foram de $-2,66 \pm 2,10$ dB no grupo ES limitada e de $-2,59 \pm 2,81$ dB no grupo de pacientes com ES difusa ($p = 0,504$). Os índices de PSD foram significativamente maiores nos pacientes com ES limitada em comparação aos pacientes com ES difusa ($p = 0,027$) (Tabela 10).

Quanto aos parâmetros da OCT, as medidas da espessura da CFNR média, superior, inferior, temporal e nasal foram semelhantes entre os dois grupos. Já o volume da escavação e a da razão escavação-disco vertical foram significativamente maiores nos pacientes com a forma limitada em comparação aos pacientes com a forma difusa ($0,14 \pm 0,11$ versus $0,08 \pm 0,09$ mm³; $p=0,005$; $0,58 \pm 0,19$ versus $0,40 \pm 0,22$, $p < 0,001$; respectivamente) (Tabela 11).

Tabela 10. Comparação das alterações oculares encontradas na ES forma cutâneo limitada e forma cutâneo difusa

	ES limitada (n=24)	ES difusa (n=16)	p
Acuidade visual logMAR	$0,06 \pm 0,14$	$0,03 \pm 0,15$	0,07
Equivalente esférico (D)	$-0,34 \pm 2,57$	$0,20 \pm 1,4$	0,23
PIO (mmHg)	$15,04 \pm 3,09$	$14,06 \pm 2,75$	0,58
Paquimetria (μ m)	$533,57 \pm 27,41$	$539,60 \pm 45,90$	0,67
CV-MD (dB)	$-2,66 \pm 2,10$	$-2,59 \pm 2,81$	0,504
CV-PSD (dB)	$2,92 \pm 2,19$	$2,26 \pm 1,62$	0,027

ES: esclerose sistêmica; PIO: pressão intraocular; CV: campo visual; dB: decibel; D: Dioptrias; logMAR = *logarithm of the minimum angle of resolution*

Dados apresentados em média \pm DP

Tabela 11. Comparação da espessura de camada de fibras nervosas retinianas (CFNR), do disco óptico entre ES forma limitada e difusa obtidos pela OCT

	ES limitada (n=24)	ES difusa (n=16)	P
Camada de fibras nervosas peripapilar			
CFNR média (μm)	105,87 \pm 11,13	106,77 \pm 11,83	0,95
CFNR superior (μm)	130,49 \pm 16,74	134,35 \pm 20,50	0,91
CFNR inferior (μm)	137,04 \pm 21,73	135,35 \pm 21,24	0,76
CFNR temporal (μm)	71,13 \pm 12,79	74,77 \pm 19,20	0,91
CFNR nasal (μm)	84,64 \pm 14,06	79,10 \pm 11,07	0,069
Parâmetros morfológicos do disco óptico			
Área do disco (mm^2)	2,04 \pm 0,51	1,85 \pm 0,51	0,06
Área da rima (mm^2)	1,29 \pm 0,38	1,22 \pm 0,63	0,81
Volume da escavação (mm^3)	0,14 \pm 0,11	0,08 \pm 0,09	0,005
Razão E/D Vertical	0,58 \pm 0,19	0,40 \pm 0,22	0,000

CFNR: camada de fibras nervosas da retina; E/D: escavação/disco

Dados apresentados em média \pm DP

A comparação da espessura macular e da espessura do complexo de células ganglionares não mostrou diferenças significativas entre pacientes com ES forma limitada e difusa, apenas com uma tendência a menor espessura da fóvea e da espessura macular interna nasal em pacientes com ES limitada em comparação com os com forma difusa (Tabela 12).

Tabela 12. Comparação da espessura macular e do complexo da camada de células ganglionares entre ES forma limitada e difusa obtidos pela OCT

	ES limitada	ES difusa	P
Espessura macular média (μm)	269,78 \pm 23,84	274,10 \pm 11,64	0,95
Espessura macular por setor			
Fóvea (μm)	223,02 \pm 41,80	243,14 \pm 21,79	0,058
Externo superior (μm)	265,83 \pm 25,20	269,93 \pm 13,02	0,57
Externo inferior (μm)	260,17 \pm 16,97	259,10 \pm 13,10	0,75
Externo temporal (μm)	252,29 \pm 20,29	252,72 \pm 17,79	0,58
Externo nasal (μm)	280,10 \pm 25,76	283,07 \pm 16,87	0,63
Interno superior (μm)	297,60 \pm 41,39	309,31 \pm 11,59	0,28
Interno inferior (μm)	297,46 \pm 31,85	305,34 \pm 11,73	0,24
Interno temporal (μm)	286,94 \pm 32,24	291,66 \pm 14,22	0,46
Interno nasal (μm)	291,40 \pm 52,67	310,66 \pm 11,15	0,068
Complexo de células ganglionares			
CFN total (μm)	39,62 \pm 6,77	40,00 \pm 5,81	0,87
CFN superior (μm)	37,85 \pm 6,63	38,30 \pm 5,63	0,70
CFN inferior (μm)	41,53 \pm 7,41	41,73 \pm 6,63	0,87
GCL+ total (μm)	64,72 \pm 7,53	65,07 \pm 4,44	0,68
GCL+ superior (μm)	64,72 \pm 9,00	65,73 \pm 4,91	0,76
GCL+ inferior (μm)	64,00 \pm 8,68	64,33 \pm 3,96	0,64
GCL++ total (μm)	104,21 \pm 13,11	105,10 \pm 8,67	0,74
GCL++ superior (μm)	102,57 \pm 14,29	103,97 \pm 8,71	0,98
GCL++ inferior (μm)	106,17 \pm 12,75	106,13 \pm 8,89	0,30

Dados apresentados em média \pm DP

GCL+ : CNF + CPI; **GCL++**: CFNR + GCL + CPI; GCL : camada de células ganglionares; CPI: camada plexiforme interna; CFN: camada de fibras nervosas.

Investigando uma possível associação entre as variáveis tempo do FRy e tempo de doença com os parâmetros da OCT encontramos que o tempo de FRy correlacionou-se de forma inversa com a espessura média da CFNR ($R = -0,393$; $p=0,012$), assim como o tempo de doença com a espessura média da CFNR ($R = -0,458$; $p=0,003$) e com a espessura da CFNR superior ($R = -0,353$; $p=0,026$) (Tabela 13).

Tabela 13. Correlação entre tempo de fenômeno de Raynaud (FRy) e tempo de doença e dados da OCT dos pacientes com ES

	Tempo de doença	Tempo de FRy
Camada de fibras nervosas peripapilar		
CFNR média (μm)	$R = -0,458$ $P = 0,003$	$R = -0,393$ $P = 0,012$
CFNR superior (μm)	$R = -0,353$ $P = 0,026$	$R = -0,286$ $P = 0,073$
CFNR inferior (μm)	$R = -0,219$ $P = 0,175$	$R = -0,265$ $P = 0,098$
CFNR temporal (μm)	$R = -0,020$ $P = 0,904$	$R = 0,017$ $P = 0,916$
CFNR nasal (μm)	$R = -0,214$ $P = 0,184$	$R = -0,254$ $P = 0,114$
Parâmetros morfológicos do disco óptico		
Área do disco (mm^2)	$R = -0,235$ $P = 0,144$	$R = -0,140$ $P = 0,389$
Área da rima (mm^2)	$R = -0,131$ $P = 0,419$	$R = -0,043$ $P = 0,790$
Volume da escavação (mm^3)	$R = -0,133$ $P = 0,412$	$R = -0,124$ $P = 0,444$
Razão E/D vertical	$R = 0,067$ $P = 0,683$	$R = 0,024$ $P = 0,882$

ES: esclerose sistêmica, CFNR: camada de fibras nervosas da retina; OCT : Tomografia de coerência óptica, E/D: escavação/disco

Adicionalmente, observamos uma correlação inversa entre o tempo de doença e a espessura macular média ($R = -0,459$; $p = 0,003$), a espessura da fóvea ($R = -0,440$; $p = 0,005$), o setor externo superior ($R = -0,335$; $p = 0,037$), externo nasal ($R = -0,491$; $p = 0,001$), interno superior ($R = -0,386$; $p = 0,015$), interno inferior ($r = -0,486$; $p = 0,002$), interno temporal ($R = -0,322$; $p = 0,039$), interno nasal ($r = -0,677$ $p < 0,001$), GCL+ total ($R = -0,431$; $p = 0,006$), GCL+ superior ($R = -0,449$; $p = 0,004$) e GCL++ no setor superior ($R = -0,361$, $p = 0,022$). O tempo de FRy mostrou também uma correlação

inversa com a espessura macular média ($R = -0,397$; $p = 0,012$), a espessura da fóvea ($R = -0,348$, $p = 0,03$), setor externo nasal ($R = -0,477$, $p = 0,002$), interno superior ($R = -0,329$, $p = 0,041$), interno inferior ($R = -0,384$, $p = 0,016$), interno nasal ($R = -0,288$, $p < 0,001$), GCL+ total ($R = -0,389$; $p = 0,013$), GCL+ superior ($R = -0,391$; $p = 0,013$) e GCL++ no setor superior ($R = -0,327$, $p = 0,039$) (Tabela 14).

Tabela 14. Correlação entre variáveis de tempo de doença, tempo de FRy e dados da OCT dos pacientes com ES

	Tempo de doença	Tempo de FRy
Espessura macular média (µm)	R = -0,459 P = 0,003	R = -0,397 P = 0,012
Espessura macular por setor (µm)		
Fóvea (µm)	R = -0,440 P = 0,005	R = -0,348 P = 0,030
Externo superior (µm)	R = -0,335 P = 0,037	R = -0,095 P = 0,565
Externo inferior (µm)	R = -0,216 P = 0,187	R = -0,140 P = 0,395
Externo temporal (µm)	R = -0,146 P = 0,375	R = 0,107 P = 0,518
Externo nasal (µm)	R = -0,491 P = 0,001	R = -0,477 P = 0,002
Interno superior (µm)	R = -0,386 P = 0,015	R = -0,329 P = 0,041
Interno inferior (µm)	R = -0,486 P = 0,002	R = -0,384 P = 0,016
Interno temporal (µm)	R = -0,322 P = 0,039	R = -0,257 P = 0,114
Interno nasal (µm)	R = -0,677 P < 0,001	R = -0,288 P < 0,001
Complexo de células ganglionares		
CNF total (µm)	R = -0,208 P = 0,198	R = -0,181 P = 0,264
CNF superior (µm)	R = -0,176 P = 0,278	R = -0,180 P = 0,266
CNF inferior (µm)	R = -0,231 P = 0,152	R = -0,165 P = 0,309
GCL+ total (µm)	R = -0,431 P = 0,006	R = -0,389 P = 0,013
GCL+ superior (µm)	R = -0,449 P = 0,004	R = -0,391 P = 0,013
GCL+ inferior (µm)	R = -0,263 P = 0,101	R = -0,244 P = 0,129
GCL++ total (µm)	R = -0,143 P = 0,379	R = -0,131 P = 0,422
GCL++ superior (µm)	R = -0,361 P = 0,022	R = -0,327 P = 0,039
GCL++ inferior (µm)	R = -0,164 P = 0,312	R = -0,120 P = 0,454

Coefficiente de correlação de Spearman

GCL+ : CNF + CPI; **GCL++**: CFNR + GCL +CPI; GCL : camada de células ganglionares; CPI: camada plexiforme interna; CFN: camada de fibras nervosas.

Na avaliação de correlações entre o score de Medsger para gravidade do FRy e número de crises por dia e os parâmetros da OCT, observamos uma correlação inversa entre o volume da escavação e o número de crises ($R = -0,409$, $p = 0,009$) e escore de Medsger ($R = -0,383$, $p = 0,015$). Não houve correlação entre EVA para gravidade do FRy e os parâmetros da OCT (Tabela 15).

Tabela 15. Correlação entre variáveis de gravidade do FRy e dados da OCT dos pacientes com ES

	Escore de Medsger	Número de crises de FRy	EVA
Parâmetros do disco óptico			
Volume de escavação	R= -0,383 P= 0,015	R= -0,409 P= 0,009	R= -0,145 P= 0,373
Área do disco	R= -0,193 P= 0,232	R= -0,295 P= 0,063	R= -0,117 P= 0,473
Área da rima	R= -0,029 P= 0,858	R= -0,048 P= 0,768	R= 0,55 P= 0,734
Razão E/D vertical	R=-0,222 P=0,168	R=-0,269 P=0,093	R=-0,143 P=0,377

EVA: Escala visual analógica

Por fim, foi realizada avaliação da correlação entre os achados de capilaroscopia e a CFNR obtidas na OCT (Tabela 16). Observou-se uma correlação inversa entre o grau de desvascularização e a razão E/D vertical ($r = -0,329$, $p = 0,041$) e o volume da escavação ($r = -0,376$, $p = 0,018$). Observamos também uma correlação positiva entre o grau de desvascularização e a espessura macular da fóvea e espessura macular no setor interno inferior e interno temporal ($r = 0,351$, $p = 0,029$; $r = 0,331$, $p = 0,039$; $r = 0,320$, $p = 0,047$, respectivamente) (Tabela 17). Não houve correlação significativa entre os parâmetros capilaroscópicos e as medidas da PIO, razão E/D vertical ou da camada de células ganglionares.

A avaliação de possível correlação entre o fluxo sanguíneo de polpas digitais antes e após estímulo frio avaliado pelo LDI, não mostrou correlação significativa entre as variáveis analisadas (Tabela 18).

Tabela 16. Correlação entre os parâmetros avaliados pela capilaroscopia periungueal (CPU) e camada de fibras nervosas retinianas obtidas pelo OCT nos pacientes com ES

	Microhemorragias	Número de capilares/mm	Grau de desvascularização
Camada de fibras nervosas retinianas			
CFNR média (μm)	R = -0,003 P = 0,987	R = -0,214 P = 0,190	R = 0,204 P = 0,213
CNFR superior (μm)	R = -0,104 P = 0,528	R = -0,216 P = 0,187	R = 0,240 P = 0,140
CNFR inferior (μm)	R = 0,139 P = 0,399	R = -0,082 P = 0,621	R = -0,082 P = 0,082
CNFR temporal (μm)	R = -0,209 P = 0,201	R = -0,225 P = 0,169	R = 0,277 P = 0,088
CNFR nasal (μm)	R = 0,279 P = 0,085	R = -0,109 P = 0,507	R = 0,115 P = 0,484
Aspecto do disco óptico			
Área do disco (mm^2)	R = -0,153 P = 0,351	R = 0,075 P = 0,648	R = -0,119 P = 0,470
Área da rima (mm^2)	R = -0,007 P = 0,968	R = 0,066 P = 0,690	R = -0,220 P = 0,893
Volume da escavação (mm^3)	R = -0,136 P = 0,411	R = -0,006 P = 0,969	R = -0,376 P = 0,018
Razão (E/D) Vertical	R = -0,142 P = 0,388	R = 0,164 P = 0,318	R = -0,329 P = 0,041

CFNR: camada de fibras nervosas da retina, CPU: capilaroscopia periungueal, E/D: escavação/disco

Tabela 17 Correlação entre os parâmetros avaliados pela capilaroscopia periungueal e camada de células de fibras nervosas da mácula e complexo de células ganglionares na OCT

	Microhemorragia	Número de capilares/mm	Grau de desvascularização
Espessura macular média (µm)	R = 0,085 P = 0,609	R= -0,220 P=0,179	R= 0,279 P= 0,085
Espessura macular por setor			
Fóvea (µm)	R= 0,298 P= 0,065	R= -0,238 P= 0,144	R= 0,351 P= 0,029
Externo superior (µm)	R= -0,022 P= 0,893	R= -0,164 P= 0,319	R= 0,217 P= 0,184
Externo inferior (µm)	R= 0,092 P= 0,578	R= -0,209 P= 0,202	R= 0,209 P= 0,201
Externo temporal (µm)	R= -0,105 P= 0,525	R= -0,128 P= 0,436	R= 0,167 P= 0,310
Externo nasal (µm)	R= 0,168 P= 0,308	R= -0,207 P= 0,207	R= 0,267 P= 0,100
Interno superior (µm)	R= 0,098 P= 0,553	R= -0,226 P= 0,167	R= 0,294 P= 0,069
Interno inferior (µm)	R= 0,133 P= 0,420	R= -0,227 P= 0,164	R= 0,331 P= 0,039
Interno temporal (µm)	R= 0,074 P= 0,654	R= -0,173 P= 0,291	R= 0,320 P= 0,047
Interno nasal (µm)	R= 0,127 P= 0,439	R= -0,163 P= 0,322	R= 0,205 P= 0,212
Complexo de células ganglionares			
CNF total (µm)	R= 0,020 P= 0,903	R= -0,099 P= 0,549	R= 0,159 P= 0,332
CNF superior (µm)	R= -0,075 P= 0,650	R= -0,070 P= 0,670	R= 0,114 P= 0,491
CNF inferior (µm)	R= 0,126 P= 0,445	R= -0,142 P= 0,389	R= 0,217 P= 0,185
GCL+ total (µm)	R= -0,030 P= 0,858	R= -0,207 P= 0,207	R= 0,235 P= 0,151
GCL+ superior (µm)	R= -0,032 P= 0,846	R= -0,194 P= 0,234	R= 0,249 P= 0,126
GCL+ inferior (µm)	R= 0,030	R= -0,243	R= 0,269

	P= 0,856	P= 0,135	P= 0,097
GCL++ total (µm)	R= -0,005 P= 0,976	R= -0,165 P= 0,315	R= 0,172 P= 0,296
GCL++ superior (µm)	R= -0,057 P= 0,729	R= -0,156 P= 0,344	R= 0,212 P= 0,194
GCL++ inferior (µm)	R= 0,111 P= 0,500	R= -0,184 P= 0,261	R= 0,201 P= 0,220

CFNR: camada de fibras nervosas da retina, CPU: capilaroscopia periungueal

GCL+ : CNF + CPI; **GCL++**: CFNR + GCL +CPI; GCL : camada de células ganglionares; CPI: camada plexiforme interna; CFN: camada de fibras nervosas.

Tabela 18. Correlação entre o FDP avaliado pelo LDI e CNFR e aspectos do disco óptico mediante OCT em pacientes com ES.

	FDP Basal	FDP após estímulo frio		
		1min	10min	20min
Camada de fibras nervosas retinianas				
CFNR média (µm)	R= -0,103 P = 0,543	R= -0,067 P= 0,697	R= -0,100 P= 0,555	R= -0,167 P= 0,322
CNFR superior (µm)	R= -0,071 P= 0,675	R= -0,048 P= 0,781	R= -0,036 P= 0,833	R= 0,077 P= 0,650
CNFR inferior (µm)	R= -0,119 P= 0,484	R= -0,130 P= 0,451	R= -0,193 P= 0,251	R= -0,315 P= 0,057
CNFR temporal (µm)	R= -0,109 P= 0,522	R= 0,076 P= 0,658	R= -0,004 P= 0,980	R= 0,091 P= 0,592
CNFR nasal (µm)	R= 0,127 P= 0,484	R= -0,136 P= 0,430	R= -0,151 P= 0,371	R= -0,198 P= 0,239
Aspecto do disco óptico				
Área do disco (mm2)	R= -0,019 P= 0,913	R= -0,047 P= 0,784	R= -0,055 P= 0,746	R= -0,099 P= 0,561
Área da rima (mm2)	R= -0,200 P= 0,236	R= -0,143 P= 0,405	R= -0,248 P= 0,139	R= -0,287 P= 0,085
Volume da escavação (mm3)	R= 0,167 P= 0,324	R= 0,102 P= 0,553	R= 0,129 P= 0,445	R= 0,074 P= 0,662
Razão E/D vertical	R= 0,41 P= 0,807	R= 0,038 P= 0,828	R= -0,049 P= 0,772	R= -0,068 P= 0,689

CFNR: camada de fibras nervosas da retina, CPU: capilaroscopia periungueal, E/D: escavacao/disco; FDP: fluxo das polpas digitais

6. *DISCUSSÃO*

Disfunção vascular, caracterizada por hiperreatividade vascular e ativação endotelial, representa um evento central e precoce na ES (Matucci-Cerinic et al., 2013). Mecanismos semelhantes parecem estar envolvidos também na patogênese do glaucoma, destacando-se o GPN. No presente estudo avaliamos a ocorrência de alterações estruturais associadas à GPN de pacientes com ES, mediante a avaliação quantitativa do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina. Observamos uma diminuição significativa da espessura da CFNR peripapilar no quadrante temporal e nasal e da área do disco óptico em pacientes com ES em comparação a um grupo de controles. Quanto à avaliação da espessura mácula e do complexo da camada de células ganglionares encontramos apenas redução significativa da espessura macular do setor interno temporal no pacientes com ES. Na avaliação de possível associação entre as variáveis clínicas, encontramos uma correlação inversa entre o tempo de doença e o tempo de FRy e a espessura da CFNR peripapilar, espessura macular média e complexo de células ganglionares.

Está estabelecido que em pacientes com glaucoma, fatores vasculares podem influenciar no desenvolvimento da doença (Wang et al., 2015). Neste contexto, uma “teoria vascular” como fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma vem sendo postulada. A lesão do nervo óptico seria consequência de um vasoespasmo e disfunção autoregulatória que reduziriam o fluxo sanguíneo ocular, levando a injúria do mesmo. Esse papel é ainda apoiado pela associação do GPN com disfunções vasculares sistêmicas e oculares, como enxaqueca, disautonomia primária, rigidez arterial periférica, FRy, hipotensão e hipotensão noturna, e redução da pressão de perfusão ocular (Mallick et al., 2016).

As manifestações oftalmológicas presentes na ES ainda são controversas e carecem de maiores investigações. Um aparente aumento da prevalência das alterações glaucomatosas nos pacientes com ES foram mostrados em estudos anteriores com utilização de metodologias diversas. Nos estudos de Allanore et al. (2004), e de Kitsos et al. (2007), a definição de glaucoma foi baseada na alteração do CV e na razão E/D $> 0,3$, sendo a documentação fotográfica do disco óptico obtida através da estereofotografia e retinografia respectivamente. No primeiro estudo, razão E/D vertical $> 0,3$ foi encontrada em 27/122 olhos de pacientes com ES e em 5/74 olhos dos controles. A combinação razão E/D vertical $> 0,3$ e defeitos no CV foram encontrados em 21 olhos dos pacientes com ES e em nenhum olho do grupo controle. No estudo de Kitsos et al., combinação razão E/D vertical $> 0,3$ e defeitos no campo visual foram encontrados em 20/78 olhos dos pacientes e 1/76 dos olhos do grupo

controle. Em nosso estudo, utilizando a mesma definição encontramos 30/78 olhos de pacientes com ES e 10/38 olhos dos controles com razão E/D vertical $> 0,3$ e defeitos no campo visual. Se adotarmos outra definição de glaucoma, mais específica (razão E/D vertical $\geq 0,65$ e assimetria da razão E/D vertical entre os olhos $\geq 0,2$ associada a defeitos no CV) (Dandona et al., 2000), encontramos alterações em dois olhos dos pacientes com ES e nenhum controle.

É importante salientar que a maior parte dos estudos oftalmológicos sobre a ES, não contaram com tecnologias mais recentes e atualmente disponíveis, como a tomografia de coerência óptica. Este fato limita, em parte, a comparação dos resultados do presente trabalho com os apresentados nas publicações anteriores, uma vez que a OCT tem se mostrado capaz de mostrar alterações estruturais sutis no nervo óptico e na camada de fibras nervosas.

A fotografia do nervo óptico é uma técnica amplamente utilizada para avaliação do glaucoma (Myers et al., 2018). Entretanto, é um exame com interpretação subjetiva que depende da experiência do examinador e no qual a cooperação do paciente, ou presença de pupilas pequenas podem reduzir o desempenho na detecção de glaucoma (Reus et al., 2010). Além disso, Jampel et al, demonstraram uma baixa concordância entre avaliadores especialistas em glaucoma na avaliação das estereofotografias para detectar alterações glaucomatosas do disco óptico (Jampel et al., 2008). Por outro lado, o advento de exames de imagem computadorizadas com maior resolução nas últimas décadas, permitiram a detecção de alterações estruturais mais precoces, além da investigação dos fatores envolvidos no dano estrutural que ocorre no glaucoma; como resultado novos parâmetros anatômicos foram relatados em olhos glaucomatosos, como a redução da espessura lâmina crivosa (Prata et al., 2017). Além disso, a OCT demonstra boa acurácia diagnóstica e boa reprodutibilidade das medidas e da avaliação quantitativa das camadas de fibras nervosas da retina no glaucoma (Mwanza et al., 2018).

Apenas um estudo recentemente publicado avaliou as alterações morfológicas do nervo óptico e na espessura da CFNR peripapilar com o uso de OCT *cirrus* em 30 pacientes turcos com ES. Os autores descrevem que a espessura da CFNR média e dos quatro quadrantes e a análise morfológica do disco óptico foram semelhantes entre pacientes com ES e controles. Neste estudo, alterações de campo visual, CPU e alterações funcionais da microcirculação não foram avaliadas (Sahin-Atik et al., 2017). De forma inédita, utilizamos uma tecnologia mais recente, a *swept source* OCT, que

permite uma captura mais veloz e de melhor qualidade, além de permitir a documentação simultânea do disco óptico e da mácula. Avaliamos também o complexo de células ganglionares além da espessura macular, medidas com interesse crescente para avaliação de dano glaucomatoso.

Em nosso estudo, de modo intrigante, observamos diminuição significativa da espessura da CFNR nos quadrantes temporal e nasal nos pacientes com ES. O afinamento da CFNR no quadrante temporal pode ser encontrado em várias doenças com atrofia do nervo óptico, por ex. atrofia óptica pós-neurítica, na esclerose múltipla, atrofias ópticas hereditárias e tóxicas, e poderiam revelar um estado precoce da atrofia do nervo óptico (Iorga et al., 2018, Ewering et al., 2015). Adicionalmente, afinamento da CFNR no quadrante temporal, foi descrito em pacientes com migrânea, patologia caracterizada por episódios de vasoconstricção e disfunção visual (Ewering et al., 2015). Os mecanismos envolvendo a redução da espessura da CFNR nos quadrantes temporal e nasal na ES não estão totalmente claros, mas poderiam estar associados a uma maior susceptibilidade de vasoconstricção ou injúria isquemia-reperfusão nessas regiões.

Na análise dos parâmetros do disco óptico, encontramos uma redução significativa apenas na área do disco óptico nos pacientes com ES. Os demais parâmetros, incluindo razão E/D vertical, área da rima, e volume da escavação foram semelhantes entre pacientes e controles. A avaliação do tamanho do disco é uma parte essencial da avaliação do disco óptico para diagnóstico de glaucoma. A detecção do dano glaucomatoso característico envolve a mensuração do tamanho, da forma da borda neuroretiniana e da escavação sendo que essas medidas variam conforme o tamanho do disco. Existem diferentes hipóteses que associam características anatômicas do disco óptico e aumento da suscetibilidade ao dano glaucomatoso. Alguns estudos sustentam que os discos menores têm menor área de lâmina cribrosa total e menos poros de lâmina do que os discos grandes, com menos espaço para as fibras nervosas se deslocarem, o que poderia induzir uma compressão focal dos axônios (Kitaoka et al., 2018; Tekeli et al., 2016).

Em nosso estudo a medida da PIO não apresentou diferença significativa em comparação com o grupo controle. A média da PIO nos pacientes com ES foi de $14,65 \pm 2,98$ mmHg, semelhante a PIO observadas nos estudos de Allanore et al ($14,7 \pm 3$ mmHg) e Gomes et al ($14,0 \pm 3,4$ mmHg). Em relação aos defeitos do campo visual observamos uma redução do CV-MD nos pacientes com ES.

A média de idade e perfil clínico da população estudada no nosso estudo foi semelhante em comparação aos estudos anteriores. No entanto, no estudo de Sahin-Atik et al, os pacientes incluídos eram mais novos (média de idade de 46,7 anos) e possuíam um menor tempo de doença (4,87 anos). Já em nosso estudo, a média da idade foi de 51,95 anos e o tempo médio de doença foi de 11,71 anos. Neste contexto, é possível que a inclusão de pacientes com tempo mais longo de doença tenha influenciado o fato de termos encontrado diferença significativa em alguns parâmetros morfológicos quando comparamos ao grupo controle.

Na comparação entre as formas cutânea limitada e difusa da ES, não houve diferença na espessura da CFNR entre os dois grupos. No entanto, o grupo de pacientes com forma limitada apresentou um maior volume de escavação e maior razão E/D vertical, sugestivos de dano da cabeça do nervo óptico, em comparação com os pacientes com a forma difusa. Sabe-se que a forma cutânea limitada é associada a uma longa história de FRY (Denton et al., 2017). Pode-se assim postular que um longo tempo de FRY possa estar associado com risco de desenvolvimento de GPN (Mallick et al., 2016). Por outro lado, não encontramos correlação entre tempo de doença ou de FRY e os parâmetros morfológicos do disco óptico avaliados na OCT.

Por outro lado, houve uma correlação inversa entre tempo de doença e de FRY e a espessura média da CFNR bem como entre o tempo de doença e espessura da CFNR superior, sugerindo uma possível associação entre tempo de doença e dano dessas estruturas. Novos estudos prospectivos são necessários para elucidar melhor esta hipótese.

Os resultados demonstraram também uma correlação negativa entre o tempo de doença e de FRY e a espessura macular média e a maioria dos setores da mácula. Zeimer et al (1998), baseando-se no fato de que 50% das células ganglionares se localizam na região macular, mostraram uma correlação significativa entre os defeitos glaucomatosos no campo visual e a diminuição da espessura macular, sugerindo que a avaliação da espessura macular seja importante nesta patologia.

De forma inédita avaliamos o complexo de células ganglionares em pacientes com ES. Não encontramos diferença nas medidas do complexo da camada de células ganglionares entre os pacientes ES e controles. Entretanto, encontramos uma correlação negativa entre tempo de doença e de FRY e a espessura do complexo de células ganglionares. As células ganglionares da retina englobam três camadas na retina: a camada plexiforme interna, a camada de células ganglionares e a RNFL,

composta pelos axônios das células ganglionares. Todas as três camadas, coletivamente conhecidas como o complexo de células ganglionares, tornam-se mais finas à medida que as células ganglionares morrem no glaucoma via apoptose, tornando-se um local ideal para a detecção precoce do glaucoma (Bhagat et al., 2015). Assim, podemos sugerir que crises de vasoespasmos oculares transitórios, como as que ocorrem no FRy de extremidades, podem levar a dano crônico da retina, a morte das células ganglionares e ao dano glaucomatoso.

No presente estudo avaliamos também a possível associação entre alterações estruturais e funcionais da microcirculação periférica e alterações morfológicas da OCT na ES. Quando avaliamos os achados da capilaroscopia, observamos uma correlação inversa entre o grau de desvascularização e o volume de escavação e a razão E/D vertical, além de uma correlação positiva entre o grau de desvascularização e a espessura macular da fóvea, do setor interno inferior e interno temporal. Tais achados são ainda incertos, mas vale salientar que não houve associação entre a maioria dos parâmetros avaliados na CPU e na OCT. Optamos também analisar o fluxo sanguíneo periférico das polpas dos dedos mediante o laser doppler imaging, mas não observamos nenhuma associação com os achados obtidos pela OCT.

Nosso estudo apresenta algumas limitações como o número de participantes do estudo, a ausência de acompanhamento prospectivo para avaliar um possível desenvolvimento de GPN em pacientes com alterações estruturais precoces e a ausência de avaliação de marcadores séricos de lesão endotelial que poderiam ser comparados aos dados da OCT. Adicionalmente, o estudo da vasculatura ocular com angiografia por OCT poderia trazer informações adicionais sobre as redes e plexos vasculares superficiais e profundos, principalmente da retina, tornando possível compreender melhor o comprometimento da microcirculação ocular nesses pacientes.

Em resumo, este é o primeiro estudo que avaliou alterações estruturais mediante diferentes parâmetros na OCT com tecnologia *swept source*, que previamente mostrou boa acurácia no diagnóstico precoce do glaucoma, em pacientes com ES assim como a associação entre alterações da vasculatura periférica mediante CPU e laser doppler imaging com as medidas da OCT.

A natureza crônica da ES caracterizada por vasoespasmos recorrentes, isquemia focal e dano endotelial podem levar à diminuição do fluxo sanguíneo na retina e no nervo óptico, levando à perfusão ocular irregular e isquemia, e danos estruturais do nervo óptico. Apesar de não termos encontrado diminuição da

espessura média da CFNR, as alterações estruturais encontradas na OCT dos pacientes com ES no presente estudo podem indicar a presença de dano precoce e maior risco para o desenvolvimento de alterações glaucomatosas nesses indivíduos. Estudos futuros com um maior número de pacientes e com a avaliação da vasculatura ocular são necessários para uma melhor compreensão da presença de alterações glaucomatosas nos pacientes com ES.

7. CONCLUSÕES

- No presente estudo foi evidenciado perda de camada de fibras nervosas através do exame com metodologia *swept source* OCT em pacientes com ES comparados ao grupo controle. Esses resultados foram evidenciados nos quadrantes temporal e nasal pesquisados. Observamos também diminuição da espessura macular no setor inferior temporal e uma área do disco óptico menor nos pacientes ES em comparação aos controles.
- Houve uma correlação inversa entre a espessura da CFNR peripapilar e macular e o tempo de doença e de FRy. Encontramos também uma correlação inversa entre tempo de doença e de FRy e a espessura do complexo de células ganglionares.
- Na comparação entre pacientes com ES forma limitada e difusa, não houve diferença significativa na maioria dos parâmetros avaliados pela OCT.
- Não houve correlação entre as medidas do fluxo sanguíneo das polpas digitais, bem como para a maioria dos parâmetros avaliados pela capilaroscopia periungueal e os achados na avaliação oftalmológica,

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allanore Yannick. Pathophysiology of systemic sclerosis. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(2):183-91.
- Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, Varga J. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002.
- Ames PR, Lupoli S, Alves J, Atsumi T, Edwards C, Iannaccone L, et al. The coagulation/fibrinolysis balance in systemic sclerosis: evidence for a haematological stress syndrome. *Br J Rheumatol*. 1997;36:1045–50.
- Andrade LE, Gabriel Júnior A, Assad RL, Ferrari AJ, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20(1):21-31.
- Barsotti S., Stagnaro C., Della Rossa A. Systemic sclerosis: a critical digest of the recent literature. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015;33(supplement 91):S3–S14.
- Bengtsson B. The variation and covariation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol-Scan*.1996; 54: 804–818
- Bhagat PR, Deshpande KV, Natu B. Utility of Ganglion Cell Complex Analysis in Early Diagnosis and Monitoring of Glaucoma using a Different Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Curr Glaucoma Pract*. 2015;8(3):101–106.
- Campbell PM, LeRoy EC. Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum*. 1975;4(4):351–368.
- Correa MJ, Andrade LE, Kayser C. Comparison of laser Doppler imaging, fingertip lacticy test, and nailfold capillaroscopy for assessment of digital microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R157.
- Cutolo, M. , Grassi, W. and Matucci Cerinic, M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis & Rheumatism*.2003; 48: 3023-3030.
- Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(6):1093–1108.
- Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2013;27:237–248.
- Dandona L, Dandona R, Srinivas M, Mandal P, John RK, McCarty CA, et al. Open-angle glaucoma in an urban population in southern India: the Andhra Pradesh eye disease study. *Ophthalmology*. 2000;107(9):1702–9.
- Delaney Y, Tony E. Walshe, Colm O'Brien. Vasospasm in glaucoma: clinical and laboratory aspects. *Optom Vis Sci*. 2006 Jul; 83(7): 406–414.
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390:1685–99.
- Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: an update in 2016. *Autoimmun Rev*. 2016; 15:417–26.

- Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:163–169
- Ewering C, Haşal N, Alten F, et al. Temporal retinal nerve fibre layer thinning in cluster headache patients detected by optical coherence tomography. *Cephalalgia*. 2015;35(11):946-58.
- Flammer J, Guthauser U, Mahler M. Do ocular vasospasms help cause low-tension glaucoma? *Doc Ophthalmol Proc Ser*. 1987; 49:397–399.
- Flavahan N. A., Flavahan S., Mitra S., Chotani M. A. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2003;29: 275–91 vi.
- Gomes Bde A, Santhiago MR, Magalhães P, Kara-Junior N, Azevedo MN, Moraes HV. Ocular findings in patients with systemic sclerosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):379–385.
- Gomes BF, Souza R, Valadão T. Kara-Junior N, Moraes HV, Santhiago MR. Is there an association between glaucoma and capillaroscopy in patients with systemic sclerosis?. *International Ophthalmology*. 2017; 38(1):251-256.
- Greco, A., Rizzo, M. I., De Virgilio, A., Gallo, A., Fusconi, M., & de Vincentiis, M. Emerging Concepts in Glaucoma and Review of the Literature. *American Journal of Medicine*. 2016; 129(9): 1000.e7-1000.e13.
- Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician*. 2016;93(8):668–674
- Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:587–596.
- Horan EC. Ophthalmic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 1969;53(6):388–392.
- Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRD, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(2):107e14.
- Iorga RE, Moraru A, Ozturk MR, Costin D. The role of Optical Coherence Tomography in optic neuropathies. *Rom J Ophthalmol*. 2018;62(1):3–14.
- Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvascular Res*. 2013;89:122–128.
- Ingegnoli F, Gualtierotti R, Pierro L, Del Turco C, Miserocchi E, Schioppo T, Meroni PL, Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: the acute study, *Microvascular Research* 2015; 97:31-6.
- Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 ;32(2):223-

- Jampel HD, Friedman D, Quigley H, et al. Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2008;147(1):39–44.e1.
- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 Jul;29(7):1151–1158.
- Jonas JB, Papastathopoulos KI. Optic disc shape in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996;234(Suppl 1):S167–173.
- Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, et al. Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis--assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1143–1146.
- Kitaoka Y, Tanito M, Yokoyama Y, et al. A Small Disc Area Is a Risk Factor for Visual Field Loss Progression in Primary Open-Angle Glaucoma: The Glaucoma Stereo Analysis Study. *J Ophthalmol*. 2018;2018:8941489. Published 2018 Mar 21.
- Mallick J, Devi L, Malik PK, Mallick J. Update on Normal Tension Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11(2):204–208.
- Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1953–1962.
- Medsgers, TA. et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 3(29):42-46.
- Mwanza J-C, Warren JL, Budenz DL. Utility of combining spectral domain optical coherence tomography structural parameters for the diagnosis of early Glaucoma: a mini-review. *Eye and Vision*. 2018; 5:9.
- Myers JS, Fudenberg SJ, Lee D. Evolution of optic nerve photography for glaucoma screening: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 46: 169–176.
- Kanno Y. The Role of Fibrinolytic Regulators in Vascular Dysfunction of Systemic Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):619.
- Kavian N., Batteux F. Macro- and microvascular disease in systemic sclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:16–23.
- Kaija Polak, Alexandra Luksch, Barbara Frank, Kerstin Jandrasits, Elzbieta Polska, Leopold Schmetterer. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1. *Exp Eye Res*. 2003 May; 76(5): 633–640.
- Kitsos G, Tsifetaki N, Gorezis S, Drosos AA. Glaucomatous type abnormalities in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Mar-Apr;25(2):341.
- Kayser, C., Corrêa, M. J. U., & Andrade, L. E. C. Fenômeno de Raynaud. *Revista*

- Brasileira de Reumatologia*.2009;49(1): 48–63.
- Kuryliszyn-Moskal A, Kita J, Hryniewicz A. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy. *Reumatologia*. 2015;53:87–93.
- Lauande-Pimentel R, Carvalho RA, Oliveira HC, Gonçalves DC, Silva LM, Costa VP. Discrimination between normal and glaucomatous eyes with visual field and scanning laser polarimetry measurements. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:586-91
- Lee NY, Park HY, Park CK, Ahn MD. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1 and high-sensitivity C-reactive protein in normal-tension glaucoma. *Curr Eye Res* 2013;38:516–519.
- LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573–1576.
- Linnemann M, Erbe M. Raynaud's phenomenon—assessment and differential diagnoses. *VASA*. 2015;44:166–177
- MacCumber MW, Ross CA, Snyder SH. Endothelin in brain: receptors, mitogenesis, and biosynthesis in glial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990;87:2359–2363.
- Matthias C. Grieshaber, Maneli Mozaffarieh, Josef Flammer. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma?. *Surv Ophthalmol*. 2007 Nov; 52 (Suppl 2): S144–S154.
- Masi AT, Medsger TA, Jr, Rodnan GP, Fries JF, Altman RD, Brown BW, et al. Methods and preliminary results of the Scleroderma Criteria Cooperative Study of the American Rheumatism Association. *Clin Rheum Dis*. 1979;5:27–79.
- Matucci-Cerinic, M., Kahaleh, B., & Wigley, F. M. Review: Evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2013; 65(8): 1953–1962.
- Medeiros FA, Weinreb RN. Medical backgrounders: glaucoma. *Drugs Today (Barc)*. 2002; 38(8):563-70.
- Orgul S, Cioffi GA, Wilson DJ, Bacon DR, Van Buskirk EM. An endothelin-1 induced model of optic nerve ischemia in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:1860–1869.
- Prata TS, Lopes FS, Prado VG, Almeida I, Matsubara I, Dorairaj S, Furlanetto RL, Vessani RM, Paranhos A Jr. In vivo analysis of glaucoma-related features within the optic nerve head using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180128.
- Pizzorni C, Sulli A, Smith V, Lladó A, Paolino S, Cutolo M, Ruaro B. Capillaroscopy in 2016: new perspectives in systemic sclerosis. *Acta Rheumatol Port*. 2016;41:8–14.

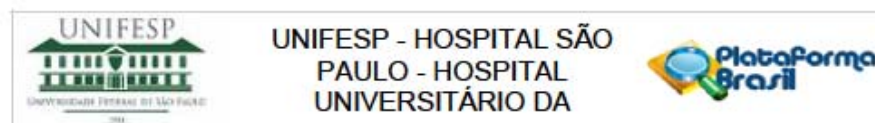
- Quigley, H. A.; Miller, N. R.; George, T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.*1980;98(9): 1564-71,.
- Reus NJ, Lemij HG, Garway-Heath DF, Airaksinen PJ, Anton A, Bron AM, Faschinger C, Holló G, Iester M, Jonas JB, Mistlberger A, Topouzis F, Zeyen TG. Clinical assessment of stereoscopic optic disc photographs for glaucoma: the European Optic Disc Assessment Trial. *Ophthalmology.* 2010;117(4):717-23.
- Sahin-Atik, S., Koc, F., Akin-Sari, S., Ozmen, M. Retinal Nerve Fiber and Optic Disc Morphology Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Scleroderma Patients. *European Journal of Ophthalmology.*2017, 27(3), 281–284.
- Sekiyama JY, Camargo CZ, Andrade LEC, Kayser C. Comparison of wide field nailfold capillaroscopy and videocapillaroscopy in the assessment of the microcirculation in patients with Raynaud’s phenomenon. *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl 10):1.
- Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(5):586-96.
- Skonieczna K, Grabska-Liberek I, Terelak-Borys B, Jamrozy-Witkowska A. Selected autoantibodies and normal-tension glaucoma. *Med Sci Monit.* 2014;20:1201–1209.
- Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, Piette Y, et al. Nailfold capillaroscopy and clinical applications in systemic sclerosis. *Microcirculation.* 2016;23(5):364–372.
- Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109: 1090–1095.
- Souza EJ, Kayser C. Nailfold capillaroscopy: relevance to the practice of rheumatology. *Rev Bras Reumatol* 2015; 55: 264–271.
- Sugiyama T, Moriya S, Oku H, Azuma I. Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma: Clinical and fundamental studies. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(Suppl 1):S49–S56.
- Sunderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud’s phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:33–35.
- Tavares, Ivan Maynart, Mello, Paulo Augusto de Arruda. Glaucoma de pressão normal. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.*2005; 68(4): 565-575.
- Tekeli O, Savku E, Abdullayev A. Optic disc area in different types of glaucoma. *Int J*

- Ophthalmol.* 2016;9(8):1134–1137.
- Tham, Y. C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T., & Cheng, C. Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11): 2081–2090.
- Travis J Good & Malik Y Kahook. The role of endothelin in the pathophysiology of glaucoma, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2010;14(6): 647-654
- Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, et al. Normal-tension glaucoma: Pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med*. 2018;17(1):563–574.
- Ushiyama O, Ushiyama K, Yamada T, Koarada S, Tada Y, Suzuki N, Ohta A, Nagasawa K. Retinal findings in systemic sclerosis: a comparison with nailfold capillaroscopic pattern. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:204-207.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1747–1755.
- Wang, X., Jiang, C., Ko, T. et al. Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol* (2015) 253: 1557.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901–1911.
- West RH, Barnett AJ. Ocular involvement in scleroderma. *Br J Ophthalmol*. 1979;63(12):845–847.
- Yamamoto T, Maeda M, Sawada A, Sugiyama K, Taniguchi T, Kitazawa Y, Oyama Z, Ichihashi N, Takagi H, Kitajima Y. Prevalence of normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in patients with collagen diseases. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43(6):539-42.

9. ANEXOS

ANEXO 1

Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de prevalência de glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de pressão normal e de alterações estruturais e funcionais associadas ao glaucoma em pacientes com fenômeno de Raynaud e Esclerose sistêmica.

Pesquisador: CECILIA VICTORIA AGAPITO TITO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61907216.5.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.040.063

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 1547/2016

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica fibrosante de etiologia desconhecida, caracterizada por microangiopatia, com manifestações clínicas diversas e associada a um componente autoimune importante. A primeira manifestação clínica destas anormalidades é o fenômeno de Raynaud (FRy). Na microcirculação, perda e dilatação capilar são as alterações mais marcantes e levam à distorção importante da arquitetura vascular capilar. A doença vascular da ES não é limitada a microcirculação da pele, mas também é vista em outros órgãos, incluindo o coração, pulmões, rins, trato gastrointestinal e envolvimento ocular. O envolvimento ocular na esclerodermia é reconhecido, mas a natureza, frequência e relevância das alterações oculares continuam sendo incertas. As doenças do colágeno, por vezes, pode causar Glaucoma primário de ângulo aberto, um conceito emergente que cobre o tipo de glaucoma de pressão normal, através de uma via ainda desconhecida, mas provavelmente relacionada a mecanismo vascular. A capilaroscopia periungueal (CPU) panorâmica e a videocapilaroscopia são métodos que permitem a avaliação de capilares da região periungueal.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.040.063

O laser Doppler imaging (LDI) é um método de avaliação dinâmica do fluxo sanguíneo em pacientes com FRy. Objetivo: Avaliar a prevalência de alterações associadas ao glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de pressão normal em pacientes com

ES e FRy primário. Correlação dos achados na avaliação oftalmológica com as alterações anatômicas e alterações funcionais estabelecidas por meio de realização

de CPU panorâmica, videocapilaroscopia, e LDI. Material e métodos: Será realizado estudo transversal no qual serão incluídos pacientes com ES, FRy primário e controles saudáveis. Serão colhidos dados de capilaroscopia periungueal panorâmica, videocapilaroscopia, de avaliação de fluxo sanguíneo de polpas digitais mediante LDI e todos os pacientes realizarão exame oftalmológico completo. Resultados esperados: Esperamos encontrar uma prevalência significativa de glaucoma de ângulo aberto e de pressão normal em

pacientes com ES ou FRy primário em comparação aos controles. Correlação entre alterações anatômicas e funcionais da microcirculação e alterações oftalmológicas nos pacientes com ES e FRy permitirão uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos das manifestações vasculares e oculares da ES

Objetivo da Pesquisa:

-Hipótese: A ES é uma doença crônica autoimune, que é caracterizada por alterações funcionais e estruturais de vasos sanguíneos, fibrose da pele e envolvimento de órgãos. Poucos estudos na literatura avaliaram os tipos de comprometimento ocular e suas possíveis causas na ES. No presente estudo pretende-se avaliar de forma transversal em pacientes com diagnóstico de ES e FRy primário a prevalência de glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de pressão normal e de alterações estruturais e funcionais associadas ao glaucoma. Adicionalmente, pretende-se avaliar as associações entre o glaucoma e as alterações anatômicas, avaliadas mediante capilaroscopia panorâmica e videocapilaroscopia e alterações funcionais da microcirculação, avaliadas mediante análise do fluxo sanguíneo digital por meio do LDI.

Objetivo Primário: Avaliação de prevalência de glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de pressão normal em pacientes com ES. Avaliação de prevalência de glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de pressão normal em pacientes com FRy primário. Avaliação de alterações estruturais e funcionais associadas ao glaucoma em pacientes com ES.

-Objetivo Secundário: Correlação dos achados com as alterações anatômicas e alterações funcionais, estabelecida por meio de realização de CPU panorâmica, videocapilaroscopia, e LDI.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunftesp@gmail.com

Página 02 de 04



Continuação do Parecer: 2.040.063

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

conforme apresentado no parecer inicial

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Mestrado da aluna Cecília Agapito. Orientação da Dra. Cristiane Kayser- Médica Assistente e Profa. Afiada da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP. Projeto vinculado ao Departamento de Medicina, Disciplina de Reumatologia, Setor de Esclerose Sistêmica, UNIFESP/EPM, Campus São Paulo. TIPO DE ESTUDO: Será realizado estudo observacional, transversal e comparativo LOCAL: Setor de Esclerose Sistêmica PARTICIPANTES: estudo dividido em três grupos. O primeiro grupo (G1) será constituído por 80 pacientes com diagnóstico de Esclerose Sistêmica (ES); no segundo (G2), 30 pacientes com diagnóstico de fenômeno de Raynaud (FRy) primário; no terceiro grupo (G3), 80 indivíduos saudáveis (sem ES e sem FRy) que irão compor o grupo controle.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se da apresentação de respostas de pendências apontadas no parecer 1.889.008

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1-Atenção à Legislação: adequar os campos em que é citada a Resolução Normativa 196/96 (citado na metodologia do projeto detalhado), uma vez que esta resolução já foi revogada, estando em voga atualmente, a Resolução Normativa 466/12, do CNS/MS, que aprova as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. 2-Em relação ao TCLE: a) ao dar informações sobre o Laser Doppler imaging, deixar claro em qual parte do corpo será feita a avaliação do fluxo sanguíneo; b)- no campo de assinaturas, além da assinatura, inserir local para o nome do pesquisador que irá aplicar o TCLE.

correções realizadas - Pendência atendida

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cep@unifesp@gmail.com

Página 03 de 04



Continuação do Parecer: 2.040.063

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_811879.pdf	19/04/2017 23:14:09		Aceito
Outros	cartajustificativa.docx	19/04/2017 23:11:51	CECILIA VICTORIA AGAPITO TITO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODEPESQUISAFINALCEP.docx	19/04/2017 23:04:55	CECILIA VICTORIA AGAPITO TITO	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIA.docx	19/04/2017 23:02:41	CECILIA VICTORIA AGAPITO TITO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TLCEversaocorrigida.pdf	19/04/2017 22:55:58	CECILIA VICTORIA AGAPITO TITO	Aceito
Folha de Rosto	Folharost.pdf	07/11/2016 09:16:49	CECILIA VICTORIA AGAPITO TITO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Maio de 2017

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME: _____

DATA: ____/____/____

Prezado(a), você foi convidado a participar de uma pesquisa intitulada

“AVALIAÇÃO DE PREVALÊNCIA DE GLAUCOMA DE ÂNGULO ABERTO E DE PRESSÃO NORMAL E DE ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS ASSOCIADAS AO GLAUCOMA EM PACIENTES COM FENÔMENO DE RAYNAUD E ESCLEROSE SISTÊMICA E CORRELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E ALTERAÇÕES FUNCIONAIS”

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, caracterizada por microangiopatia e fibrose cutânea e de órgãos internos. Além do efeito sobre a pele, pode afetar pulmões, rins, coração, trato gastrointestinal e sistema ocular. O fenômeno de Raynaud é uma manifestação frequente na ES e se caracteriza por episódios de vasoespasma sanguíneo e alterações de coloração das mãos e/ou pés. O fenômeno de Raynaud pode ser secundário a ES ou primário, quando não há doença associada. Sabemos que o glaucoma também pode estar associado a alterações vasculares e a ES. Assim sendo, uma avaliação mais adequada e objetiva das alterações microcirculatórias e oftalmológicas em pacientes com ES e fenômeno de Raynaud poderiam ajudar a compreender melhor as manifestações oculares destas doenças e com isso estabelecer tratamentos eficientes.

O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de glaucoma de ângulo aberto e de pressão normal em pacientes com fenômeno de Raynaud e com Esclerose Sistêmica.

Também serão analisados os dados referentes à história clínica e resultados de exames realizados. Essa descrição enriquecerá a literatura médica, favorecendo novos conhecimentos sobre o envolvimento ocular na Esclerose Sistêmica e no fenômeno de Raynaud.

As presentes informações estão sendo fornecidas para a sua participação voluntária neste estudo, no qual você será submetido aos seguintes exames:

- Capilaroscopia periungueal panorâmica e Videocapilaroscopia: consiste na visualização da região da cutícula das unhas através de um microscópio. Será necessário não retirar a cutícula 30 dias antes da realização do exame. Não há desconforto nem riscos ao realizar este exame;

- Laser Doppler imaging: do fluxo sanguíneo por meio de imagens geradas por um aparelho que emite um feixe de luz, avaliado antes e após estímulo frio. A avaliação será realizada na mão não dominante que será colocada sobre uma superfície plana.

- Avaliação oftalmológica completa.

-

Os riscos relacionados ao estudo incluem um desconforto mínimo para a realização dos exames oftalmológicos e durante a realização do exame de laser Doppler imaging, quando você colocará as mãos por 1 minuto em água fria. Não são esperados outros riscos já que esta pesquisa é somente observacional.

Os benefícios esperados pela pesquisa incluem identificação de alterações oftalmológicas. Durante o estudo, em caso de comprovação de tais alterações, os pacientes serão encaminhados para ambulatório da oftalmologia paralelamente ao tratamento da ES.

Os participantes da pesquisa tem a plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou prejuízo ao seu tratamento.

Os participantes da pesquisa tem a garantia de manutenção do sigilo e da privacidade das informações relacionadas a pesquisa em todas as fases desta. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para a pesquisa que, depois de finalizada, terá seus resultados veiculados no meio acadêmico e científico. Serão resguardados o seu nome, endereço, filiação e qualquer outro.

Os participantes da pesquisa serão informados dos resultados dos seus exames, dos resultados parciais da pesquisa e de qualquer informação que surja no período do estudo que seja importante para o participante.

Aos participantes da pesquisa serão disponibilizadas duas vias originais do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo que uma via ficará com o participante, a outra via ficará com o pesquisador. Ambas as vias deverão ser rubricadas em todas as páginas e assinadas na última página pelo participante da pesquisa (ou seu representante legal) e pelo pesquisador.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente provocado pelos procedimentos propostos pelo estudo, o participante terá direito a tratamento médico na instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e os materiais coletados somente para esta pesquisa.

Durante qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal é a Dra Cecilia Victoria Agapito Tito pertencente à disciplina de Reumatologia do Hospital São Paulo que pode ser encontrado na Disciplina de Reumatologia à Rua Botucatu, 470 – 3º andar (Fone: 5576-4239). Havendo qualquer dúvida quanto à ética desta pesquisa, os pacientes deverão se dirigir ao Comitê de ética em Pesquisa, situado na Rua Botucatu, 572, primeiro andar, (fone: 5571-1062 ou 5539-7162).

Eu, _____ assinado, acredito ter recebido explicações suficientes a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo da AVALIAÇÃO DE PREVALÊNCIA DE GLAUCOMA DE ÂNGULO ABERTO E DE PRESSÃO NORMAL E DE ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS ASSOCIADAS AO GLAUCOMA EM PACIENTES COM FENÔMENO DE RAYNAUD E ESCLEROSE SISTÊMICA E CORRELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E ALTERAÇÕES FUNCIONAIS.

Eu discuti com a Dra. Cecilia Victoria Agapito Tito sobre a minha decisão de participar voluntariamente deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os

propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia ao acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento antes, durante e após o mesmo, sem que haja penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou no meu atendimento neste serviço.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do participante da pesquisa

_____ Data ____/____/____
Assinatura de testemunha (*nos casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva*)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante da pesquisa para a participação neste estudo.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do pesquisador responsável

Nome do pesquisador responsável

ANEXO 3

Protocolo –: Avaliação das alterações estruturais associadas ao glaucoma de pressão normal em pacientes com esclerose sistêmica

1-Dados demográficos

Nome :		
Idade:		RGHSP:
Genero:	() Masculino	() Feminino
Procedência		Fone:

2- Características clínicas

A. Comorbidades:

.....

..

Diabetes Mellitus Sim () Nao()

HAS: Não() Sim()

Enxaqueca: Não() Sim()

Doenças oftalmologicas: Não ()

Sim () Tempo doença:.....

Miopia Sim () Nao ()

Glaucoma Sim () Nao ()

Tabagismo: Não() Sim ()

B- Medicções em uso:

- Corticoides :

Atual() Previo() Não () Tempo uso:..... Dose atual:.....

- Antimalaricos :

Atual () Previo() Não () Tempo uso:.....Dose actual.....

- Bloq Calcio:

Atual() Previo() Não () Tempo uso:..... Dose atual:.....

- Sildenafil:

Atual() Previo() Não () Tempo uso:..... Dose atual:.....

- Imunossupressor

Atual() Previo() Não () Tempo uso:..... Dose atual:.....

MTX() AZA() MMF() Outros()

- Pulsoterapia

Atual() Previo() Não () Tempo uso:..... Dose atual:.....

- Outros:.....

C – Fenômeno de Raynaud e vasculopatia

-Fenômeno de Raynaud: Tempo:.....

Presente () Subjetivo () Ausente ()

-Número de crises por dia na última semana: _____

-Gravidade das crises na última semana (VAS score de 0 a 10):



-Presença de úlceras ativas: Sim () Não()

-Presença de amputações ou necrose digital prévias: Sim() Não()

-Escore de gravidade de Medsger para FRy na última semana variando de 0 a 4 conforme quadro abaixo:

0 – Normal ou sem vasodilatador
1 – Leve (requer uso de vasodilatador)
2 – Moderado (presença de microcicatrizes)
3 – Grave (presença de úlceras)
4 – Terminal (gangrena ou amputação)

4- Exames complementares

A-Auto anticorpos e marcadores séricos

FAN	Titulo:	Padrão:
Anit-Centrômero		
Anti SCL70		
Outros		

B) Capilaroscopia periungueal: Data:

Achados da capilaroscopia periungueal panorâmica										
	Mão Esquerda					Mão Direita				MÉDIA
Dedos	5°	4°	3°	2°		2°	3°	4°	5°	
Número de hemorragias	—	—	—	—		—	—	—	—	
Ectasia	—	—	—	—		—	—	—	—	
Megacapilar	—	—	—	—		—	—	—	—	
N. capilares/mm	—	—	—	—		—	—	—	—	
Escore de desvascularização	—	—	—	—		—	—	—	—	
PADRÃO										

D) Avaliação pulmonar

- Doença intersticial pulmonar na CT de tórax: () sim () não
- **PFP:** CVF: _____ **DLCO:** _____ %

E) Avaliação da Hipertensão pulmonar

• **Cateterismo cardíaco:**

PAP: _____ PCP: _____ Hipertensão pulmonar: () sim não ()

Ecocardiograma : FE: _____% PSAP: _____mmHg

F) Dismotilidade esofageana ou dist de peristalse no EED ou manometria

() sim não ()

G) Acometimento renal

• **História de crise renal esclerodérmica:** Sim() Nao()

H)Avaliação oftalmológica: Data

	Olho Direita	Olho Esquerda
Medida de acuidade visual		
Biomicroscopia do Segmento Anterior		
Tonometria de aplanção		
Gonioscopia:		
Biomicroscopia de fundo de olho:		
Fundo de olho		
Paquimetria		
Tomografia de coerência óptica:		